

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis 500 mg/125 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab amoksitsilliintriühüdraati koguses, mis on võrdne 500 mg amoksitsilliiniga ja kaaliumklavulanaati, mis on võrdne 125 mg klavulaanhappega.

INN. *Amoxicillinum, Acidum clavulanicum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis 500 mg/125 mg tabletid on valged, ovaalsed, 20,2 mm x 9,8 mm õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus 'A' ja teisel küljel '64'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Amoksitsilliini ja klavulaanhappe kombinatsioon on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1):

- Äge bakteriaalne sinusiit (adekvaatselt diagnoositud).
- Äge keskkõrvapõletik.
- Kroonilise bronhiidi ägenemine (adekvaatselt diagnoositud).
- Olmetekkene pneumoonia.
- Tsüstiit.
- Püelonefriit.
- Naha ja pehmete kudede infektsioonid, nt tselluliit, loomahammustused, raskekujuline hambaabstsess koos leviva tselluliidiga.
- Luu- ja liigeseinfektsioonid, eriti osteomüeliit.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annuseid väljendatakse amoksitsilliin/klavulaanhappe sisalduse alusel, välja arvatud juhtudel, kui need on antud üksikkomponendi kohta.

Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis'e annus valitakse vastavalt infektsioonile ja sõltub järgnevast:

- Arvatavad patogeenid ja nende tundlikkus antibakteriaalsete ravimite suhtes (vt lõik 4.4)
- Infektsiooni raskus ja asukoht
- Patsiendi vanus, kehakaal ja neerufunktsioon, nagu järgnevalt näidatud.

Vajadusel kasutatakse alternatiivseid amoksitsilliin/klavulaanhappe ravimvorme (nt suurem

amoksitsilliini annus ja/või erinevas vahekorras amoksitsilliini ja klavulaanhappe sisaldus) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Täiskasvanutele ja lastele kehakaaluga ≥ 40 kg annab Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis'e see ravimvorm ööpäevase koguanuse 1500 mg amoksitsilliini/375 mg klavulaanhapet, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitudele. Lastele kehakaaluga < 40 kg annab Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis'e see ravimvorm maksimaalse ööpäevase annuse 2400 mg amoksitsilliini/600 mg klavulaanhapet, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitudele. Kui vajalikuks osutub amoksitsilliini suurema ööpäevase annuse kasutamine, on soovitatav valida mõni teine amoksitsilliin/klavulaanhappe ravimvorm, et vältida klavulaanhappe asjatult suurte ööpäevaste annuste manustamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ravi kestus oleneb patsiendi reaktsioonist ravile. Mõned infektsioonid, nt osteomüeliit, vajavad pikemat ravi. Ravi ei tohi kesta kauem kui 14 päeva ilma ravikuuri hindamiseta (vt lõik 4.4 pikema ravikuuri osas).

Täiskasvanud ja lapsed ≥ 40 kg

Üks Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis 500 mg/125 mg tablett 3 korda ööpäevas.

Lapsed < 40 kg

20 mg/5 mg/kg ööpäevas kuni 60 mg/15 mg/kg ööpäevas jagatuna kolmeks annuseks.

Laste ravimisel võib kasutada Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis'e tablette või amoksitsilliin/klavulaanhappe suspensiooni (suukaudse suspensiooni pulber pudelis või kotikeses). 6 aasta vanuste ja nooremate laste ravis tuleb eelistatult kasutada amoksitsilliin/klavulaanhappe suspensiooni (suukaudse suspensiooni pulber pudelis või kotikeses).

Puuduvad kliinilised andmed amoksitsilliin/klavulaanhappe 4:1 vahekorras ravimvormide manustamise kohta suuremates annustes kui 40 mg/10 mg/kg ööpäevas alla 2 aastastel lastel.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neerukahjustus

Annused kohandatakse lähtuvalt maksimaalsest amoksitsilliini soovitatavast kontsentratsioonist. Annuse kohandamine ei ole vajalik patsientidel, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) on suurem kui 30 ml/min.

Täiskasvanud ja lapsed ≥ 40 kg

CrCl: 10...30 ml/min	500 mg/125 mg kaks korda ööpäevas
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg üks kord ööpäevas
Hemodialüüs	500 mg/125 mg iga 24 tunni järel + 500 mg/125 mg dialüüsi ajal, mida korratakse dialüüsi lõpus (kuna nii amoksitsilliini kui klavulaanhappe kontsentratsioon plasmas langeb)

Lapsed < 40 kg

CrCl: 10...30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg kaks korda ööpäevas (maksimaalselt 500 mg/125 mg kaks korda ööpäevas)
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg ühekordse ööpäevase annusena (maksimaalselt 500 mg/125 mg)
Hemodialüüs	15 mg/3,75 mg/kg üks kord ööpäevas. Enne hemodialüüsi 15 mg/3,75 mg/kg. Ravimitaseme taastamiseks vereringes manustatakse 15 mg/3,75 mg/kg pärast hemodialüüsi.

Maksakahjustus

Annustada ettevaatlikult ja maksafunktsiooni tuleb regulaarselt jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Manustamisviis

Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis't võetakse suukaudselt.

Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis't võetakse toidukorra alguses, et vähendada võimalikke seedetrakti kõrvaltoimeid ja soodustada amoksitsilliin/klavulaanhappe imendumist.

Ravi võib alustada parenteraalselt vastavalt amoksitsilliin/klavulaanhappe intravenoosse ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõttele ja jätkata suukaudse preparaadiga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete, mistahes penitsilliin-antibiootikumide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Anamneesis raskekujuline kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (nt anafülaksia) teiste beetalaktaam antibiootikumide suhtes (nt tsefalosporiin, karbapeneem või monobaktaam).

Anamneesis ikterus/maksakahjustus, mis oli põhjustatud amoksitsilliin/klavulaanhapest (vt lõik 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi algust amoksitsilliin/klavulaanhappega tuleb hoolikalt uurida varasemaid ülitundlikkuse reaktsioone penitsilliinide, tsefalosporiinide või teiste beetalaktaamide suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Patsientide ravimisel penitsilliiniga on esinenud tõsiseid ja üksikuid fataalselt lõppenud ülitundlikkuse reaktsioone (sh anafülaktoidsed ja rasked nahareaktsioonid). Nimetatud reaktsioonid esinevad tõenäolisemalt patsientidel, kellel on anamneesis ülitundlikkus penitsilliini suhtes ja atoopilistel indiviididel. Allergilise reaktsiooni ilmnemisel tuleb ravi amoksitsilliin/klavulaanhappega koheselt lõpetada ja määrata sobiv alternatiivne ravi.

Juhul, kui infektsiooni põhjustavad amoksitsilliini suhtes tundlik(ud) mikroorganism(id), tuleks kaaluda võimalust amoksitsilliin/klavulaanhappe asemel kasutada amoksitsilliini kohalikele juhenditele vastavalt.

See amoksitsilliin/klavulaanhappe ravimvorm ei sobi kasutamiseks, kui eeldatav patogeen on vähenenud tundlikkusega või resistentne beetalaktaami sisaldavate ainete suhtes, mida ei vahenda klavulaanhappe poolt inhibeerimise suhtes tundlikud beetalaktamaasid. See ravim ei sobi penitsilliini suhtes resistentse *S. pneumoniae* raviks.

Patsientidel, kellel on neerukahjustus või kes võtavad ravimit suurtes annustes, võivad esineda krambid (vt lõik 4.8).

Amoksitsilliin/klavulaanhappe kasutamisest tuleb hoiduda infektsioosse mononukleoosi kahtlusega patsientidel, kuna neil võib amoksitsilliinravi tagajärjel tekkida morbilliformne lööve.

Amoksitsilliini samaaegsel kasutamisel allopurinooliga suureneb allergiliste nahareaktsioonide tekkimise oht.

Pikaajaline kasutamine võib mõnikord põhjustada resistentsete mikroorganismide teket.

Ravi algusjärgus esinev palavik koos mädavillilise generaliseerunud erütreemiga võib olla ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (*acute generalised exanthemous pustulosis* – AGEP) sümptom (vt lõik 4.8). Nimetatud reaktsiooni korral tuleb ravi Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis'ega katkestada ja igasugune edaspidine ravi amoksitsilliiniga on vastunäidustatud.

Amoksitsilliin/klavulaanhapet tuleb kasutada ettevaatlikult maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2).

Maksa kõrvaltoimeid on täheldatud eeskätt meessoost ja eakatel patsientidel ning need võivad olla seotud pikemaajalise raviga. Selliseid kõrvaltoimeid on laste puhul kirjeldatud väga harva. Kõikides vanuserühmades kirjeldatakse selliseid tunnuseid ja sümptomeid tavaliselt ravikuuri ajal või vahetult selle järel, kuid mõnedel juhtudel tekivad kaebused alles mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Sellised kaebused üldjuhul taanduvad. Maksa kõrvaltoimed võivad olla rasked ning äärmiselt harvadel juhtudel on need lõppenud surmaga. Need esinesid peaaegu alati patsientidel, kellel esines tõsine põhihaigus või kes võtsid samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt kahjustasid maksafunktsiooni (vt lõik 4.8).

Antibiootikumidega seotud koliidi tekkest on teatatud peaaegu kõikide antibiootikumide puhul, kaasa arvatud amoksitsilliin, ning selle raskusaste on olnud kerge kuni eluohtlik (vt lõik 4.8). Seetõttu on oluline seda diagnoosi arvesse võtta, kui patsiendil tekib kõhulahtisus mis tahes antibiootikumi võtmise ajal või pärast seda. Juhul, kui antibiootikumiravist tingitud koliit peaks tekkima, tuleb ravi amoksitsilliin/klavulaanhappega kohe lõpetada, arsti poole pöörduda ja sobiva raviga alustada. Peristaltikat pärssivad ravimid on sellises olukorras vastunäidustatud.

Pikemaajalise ravi käigus soovitatakse perioodiliselt kontrollida organsüsteemide funktsioone, kaasa arvatud neeru-, maksa- ja hemotopoeetiline funktsioon.

Protrombiiniaja pikenemist on amoksitsilliin/klavulaanhappe ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Samaaegselt antikoagulante võtvaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Suukaudsete antikoagulantide annuse kohandamine võib olla vajalik soovitud antikoagulatiivse toime hoidmiseks (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Neerukahjustusega patsientidel kohandatakse annust vastavalt kahjustuse astmele (vt lõik 4.2).

Vähenenud diureesiga patsientidel on väga harva teatatud kristalluuria tekkest, seda peamiselt parenteraalse ravi korral. Kui amoksitsilliini manustatakse suurtes annustes, on soovitatav juua piisavas koguses vedelikku ning ka diurees peaks olema piisav, et vältida amoksitsilliinist põhjustatud kristalluuriat. Põie kateetriga patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida kateetri läbitavust (vt lõik 4.9).

Amoksitsilliinravi ajal tuleb uriinis glükoositaseme määramiseks kasutada ensümaatilist glükoosoksüdaasi meetodit. Mitte-ensümaatiline meetod võib anda valepositiivse reaktsiooni.

Klavulaanhape ravimis Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis võib põhjustada IgG ja albumiini mittespetsiifilist sidumist punaliblede membraanidega, mis annab Coombs'i testis valepositiivse reaktsiooni.

Positiivseid testitulemusi on saadud, kasutades Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testi patsientidel, kes võtsid amoksitsilliin/klavulaanhapet ja kellel hiljem *Aspergillus* infektsiooni ei tuvastatud. On täheldatud mitte-*Aspergillus* polüsahhariidide ja polüfuranooside ristreaktsioone Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testis. Seetõttu tuleb amoksitsilliin/klavulaanhapet võtvate patsientide positiivseid teste tõlgendada ettevaatusega ja kinnitada teiste diagnostiliste meetodite abil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suukaudsed antikoagulandid

Suukaudseid antikoagulante ja penitsilliinantibiootikume on praktikas kasutatud laialdaselt, ilma nende koosmõju täheldamata. Siiski leidub kirjanduses viiteid rahvusvahelise normaliseeritud suhte tõusu juhtudele, kui patsiendid võtsid atsenokumarooli või varfariini ja neile määrati ravikuur amoksitsilliiniga. Kui koosmanustamine on vajalik, tuleb protrombiiniaega või rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu jälgida amoksitsilliini lisamisel või ärajätmisel. Sealjuures tuleks suukaudsete antikoagulantide annust vajadusel kohandada (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Metotreksaat

Penitsilliinid võivad vähendada metotreksaadi eritumist, mis võib põhjustada toksilisuse suurenemist.

Probenetsiid

Samaaegne probenetsiidi kasutamine ei ole soovitatav. Probenetsiid vähendab amoksisilliini sekretsiooni neerutuubulites. Probenetsiidi samaaegsel kasutamisel võib amoksisilliini kontsentratsioon veres tõusta ning püsida kõrge pikema aja jooksul, mis aga ei kehti klavulaanhappe kohta.

Mükofenolaatmofetiil

Neerutrantsplantaadiga patsientidel on teatatud aktiivse metaboliidi mükofenoolhappe (MPA) annustamiseelse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra kohe pärast ravi alustamist amoksisilliin/klavulaanhappega. See efekt tundub vähenevat amoksisilliin/klavulaanhappe manustamise jätkamisel ja kaob mõne päeva jooksul pärast ravi lõppu. Annustamiseelse sisalduse muutus ei pruugi täpselt näidata MPA üldise ekspositsiooni muutusi. Seetõttu ei ole siiriku funktsioonihäire kliiniliste ilmingute puudumisel mükofenolaatmofetiili annuse muutmine tavaliselt vajalik. Kombinatsioonravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on aga vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Amoksisilliin/klavulaanhappe rasedusaegse kasutamise kohta saadaolevad piiratud andmed inimestel ei näita suurenenud riski kaasasündinud väärarengute tekkeks. Ühes uuringus naistel, kellel tekkis lootekesta enneaegne rebend, kirjeldati, et profülaktiline ravi amoksisilliin/klavulaanhappega võib olla seotud suurenenud riskiga nekrotiseeriva enterokoliidi tekkeks vastsündinutel. Kasutamist raseduse ajal tuleb vältida, v.a juhul, kui arst peab seda vajalikuks.

Imetamine

Mõlemad toimeained erituvad rinnapiima (puuduvad andmed klavulaanhappe mõju kohta rinnaga toidetavale imikule). Seega on kõhulahtisus ja limaskestade seeninfektsioonid võimalikud rinnaga toidetavatel lastel, mistõttu võib olla vaja rinnaga toitmine lõpetada. Amoksisilliin/klavulaanhapet tohib imetamise ajal kasutada ainult siis, kui arsti otsuse kohaselt kaalub võimalik kasu üles võimalikud ohud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski võivad tekkida kõrvaltoimed (nt allergilised reaktsioonid, pearinglus, krambid), mis võivad mõjutada võimet juhtida autot ja töötada masinatega (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini esinevad ravimi kõrvaltoimed on kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt kirjeldatud amoksisilliin/klavulaanhappe kõrvaltoimed on jagatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa alljärgnevalt.

Kõrvaltoimete klassifitseerimiseks on kasutatud järgmisi termineid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
Mukokutaanne kandidiaas	Sage
Resistentsete mikroorganismide vohamine	Teadmata
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Pöörduv leukopeenia (kaasa arvatud neutropeenia)	Harv
Trombotsütopeenia	Harv
Pöörduv agranulotsütoos	Teadmata

Hemolüütiline aneemia	Teadmata
Veritusaja ning protrombiiniaja pikenemine ¹	Teadmata
<i>Immuunsüsteemi häired¹⁰</i>	
Angioneurootiline turse	Teadmata
Anafülaksia	Teadmata
Seerumtõve-laadne sündroom	Teadmata
Hüpersensitiivne vaskuliit	Teadmata
<i>Närvsüsteemi häired</i>	
Pearinglus	Aeg-ajalt
Peavalu	Aeg-ajalt
Pöörduv hüperaktiivsus	Teadmata
Krambid ²	Teadmata
<i>Südame häired</i>	
Kounis sündroom	Teadmata
<i>Seedetrakti häired</i>	
Diarrhõa	Väga sage
Iiveldus ³	Sage
Oksendamise	Sage
Seedehäired	Aeg-ajalt
Antibiootikumidest tingitud koliit ⁴	Teadmata
Karuskeel	Teadmata
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
ASAT ja/või ALAT aktiivsuse suurenemine ⁵	Aeg-ajalt
Hepatiit ⁶	Teadmata
Kolestaatiline ikterus ⁶	Teadmata
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused⁷</i>	
Nahalööve	Aeg-ajalt
Pruuritus	Aeg-ajalt
Urtikaaria	Aeg-ajalt
Multiformne erüteem	Harv
Stevensi-Johnsoni sündroom	Teadmata
Toksiline epidermaalne nekrolüüs	Teadmata
Bulloosne eksfoliatiivne dermatiit	Teadmata
Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP) ⁹	Teadmata
Ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)	Teadmata
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Interstitsiaalne nefriit	Teadmata
Kristalluuria ⁸	Teadmata
¹ Vt lõik 4.4 ² Vt lõik 4.4 ³ Iiveldust seostatakse sageli suurte suukaudselt manustatavate annustega. Seedetrakti nähtusid võib vähendada, kui Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis't võtta toidukorra alguses ⁴ Kaasa arvatud pseudomembranoosne koliit ja hemorraagiline koliit (vt lõik 4.4) ⁵ Beetalaktaami rühma antibiootikumide saanud patsientidel on täheldatud ASAT ja/või ALAT aktiivsuse mõõdukat tõusu, kuid nende leidude olulisus ei ole teada ⁶ Neid kõrvaltoimeid on täheldatud teiste penitsilliinide ja tsefalosporiinide korral (vt lõik 4.4) ⁷ Mis tahes ülitundlikkusest tingitud dermatiidi tekkides tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.4) ⁸ Vt lõik 4.9 ⁹ Vt lõik 4.4 ¹⁰ Vt lõigud 4.3 ja 4.4	

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise nähud ja sümptomid

Tekkida võivad seedetrakti nähud ja vedeliku ning elektrolüütide tasakaalu häired. Täheldatud on amoksitsilliinist põhjustatud kristalluuriat, mis võib mõningatel juhtudel põhjustada neerupuudulikkust (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega või suuri annused võtvatel patsientidel võivad esineda krambid.

Suurte intravenoosete annuste manustamisel võib amoksitsilliin sadeneda põiekateetritele. Kateetri läbitavust tuleb regulaarselt kontrollida (vt lõik 4.4).

Mürgistuse ravi

Seedetrakti nähused võib ravida sümptomaatiliselt, pöörates tähelepanu vee/elektrolüütide tasakaalule. Amoksitsilliin/klavulaanhapet saab eemaldada vereringest hemodialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Penitsilliinide kombinatsioonid, k.a beetalaktamaasi inhibiitorid; ATC kood J01CR02.

Toimemehhanism

Amoksitsilliin on poolsünteetiline penitsilliin (beetalaktaam antibiootikum), mis pärsib bakteri rakuseina struktuuri komponendi peptidoklükaani biosünteesiks vajalikku ühte või mitut ensüümi (sageli viidatakse kui penitsilliini siduvad proteiinid, *penicillin-binding proteins*, PBP). Peptidoglükaani sünteesi pärssimine viib rakuseina nõrgenemiseni, millele tavaliselt järgneb rakk lüüs ja surm.

Amoksitsilliin on tundlik resistentsete bakterite poolt toodetud beetalaktamaasi langundava toime suhtes ja seetõttu ei toimi amoksitsilliin aktiivselt mikroorganismidele, mis neid ensüüme toodavad.

Klavulaanhape on beetalaktaam, mis struktuuri poolest sarnaneb penitsilliinidele. See inaktiveerib mõned beetalaktamaasi ensüümid, takistades seeläbi amoksitsilliini inaktiveerimist. Klavulaanhappel üksinda puudub kliiniliselt oluline antibakteriaalne toime.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Minimaalsest pärssivast kontsentratsioonist suurem aeg ($T(aeg) > MIC$) on peamine tegur, mis tagab amoksitsilliini efektiivsuse.

Resistentsuse mehhanismid

Kaks põhilist resistentsuse mehhanismi amoksitsilliin/klavulaanhappe suhtes on:

- Inaktiveerimine nende bakteriaalsete beetalaktamaaside poolt, mida klavulaanhape ise ei pärsi, sh klassid B, C ja D.
- Penitsilliini siduvate proteiinide (PBP) muutumine, mis vähendab antibakteriaalse aine afiinsust sihtmärgi suhtes.

Bakterite või väljavoolu pumba mehhanismide läbimatus võivad põhjustada või soodustada bakteriaalset resistentsust, eriti gramnegatiivsete bakterite puhul.

Murdepunktid

Amoksitsilliin/klavulaanhappe MIC murdepunktid määrab Antimikroobse Tundlikkuse Testimise Euroopa Komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST).

Mikroorganism	Tundlikkuse murdepunktid (mikrogrammi/ml)		
	Tundlik	Vahepealne	Resistentne
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaasnegatiivsed stafülokokid ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ³	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1...2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegatiivsed anaeroobid ¹	≤ 4	8	> 8
Grampositiivsed anaeroobid ¹	≤ 4	8	> 8
Liigiga mitte seotud murdepunktid ¹	≤ 2	4...8	> 8

¹ Väärtused kehtivad amoksitsillini kontsentratsioonide kohta. Tundlikkuse testimise eesmärgil on klavulaanhappe kontsentratsiooniks fikseeritud 2 mg/l.

² Kirjeldatud väärtused on oksatsillini kontsentratsioonid.

³ Murdepunktide väärtused tabelis põhinevad ampitsillini murdepunktidel.

⁴ Resistentse murdepunkt R>8 mg/l tagab, et kõiki resistentsuse mehhanismidega isolaate kirjeldatakse kui resistentsid.

⁵ Murdepunktide väärtused tabelis põhinevad bensüülpenitsillini murdepunktidel.

Teatud tüvede resistentsuse esinemissagedus võib varieeruda geograafiliselt ja aja jooksul ning soovitatav on järgida kohalikke resistentsuse andmeid, eriti raskete infektsioonide ravimisel. Vajaduse korral tuleb pöörduda eksperdi poole, kui kohalik resistentsus on sellel tasemel, et toimeaine tõhusus mõnede infektsioonide ravis on küsitav.

Sageli tundlikud liigid
Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliin-tundlik) £ Koagulaasnegatiivsed stafülokokid (metitsilliin-tundlik) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> ja teised beetahemolüütilised streptokokid <i>Streptococcus viridans</i> rühm
Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Anaeroobsed mikroorganismid <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib olla probleemiks

<p>Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid <i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
Loomupäraselt resistentsed organismid
<p>Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p>Muud mikroorganismid <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Loomupärane vahepealne tundlikkus, kui omandatud resistentsusmehhanism puudub. £ Kõik metitsilliin-resistentsed stafülokokid on resistentsed amoksitsilliin/klavulaanhappe suhtes. ¹ Penitsilliin-resistentsed <i>Streptococcus pneumoniae</i>'t ei tohi ravida selle amoksitsilliin/klavulaanhappe ravimvormiga (vt lõigud 4.2 ja 4.4). ² Vähetundlike liikide esinemist sagedusega üle 10% on täheldatud mitmes EL riigis.</p>

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Amoksitsilliin ja klavulaanhape lahustuvad täielikult füsioloogilise pH-tasemega vesilahuses. Mõlemad komponendid imenduvad kiiresti ja hästi suukaudsel manustamisel. Suukaudsel manustamisel imendub amoksitsilliin/klavulaanhape paremini toidukorra alguses. Amoksitsilliini ja klavulaanhappe biosaadavus suukaudsel manustamisel on ligikaudu 70%. Mõlema komponendi profiilid plasmas on sarnased ja maksimaalne kontsentratsioon (T_{max}) saavutatakse mõlema puhul ligikaudu ühe tunni möödudes.

Farmakokineetilise uuringu tulemused, milles amoksitsilliin/klavulaanhapet (500 mg/125 mg tabletid kolm korda ööpäevas) manustati tühja kõhuga tervetele vabatahtlikele, on esitatud järgnevalt.

Keskmised (\pm SD) farmakokineetilised parameetrid					
Manustatud toimeaine(d)	Annus (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max}^* (h)	AUC _(0-24h) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	T 1/2 (h)
Amoksitsilliin					
AMX/CA 500/125mg	500	7,19 \pm 2,26	1,5 (1,0...2,5)	53,5 \pm 8,87	1,15 \pm 0,20
Klavulaanhape					
AMX/CA 500/125mg	125	2,24 \pm 0,83	1,5 (1,0...2,0)	15,72 \pm 3,86	0,98 \pm 0,12
AMX-amoksitsilliin, CA-klavulaanhape					
* Mediaan (vahemik)					

Amoktsilliini ja klavulaanhappe kontsentratsioon plasmas, mis saavutati amoktsilliin/klavulaanhappe manustamisel on sarnane tulemustele, mis saadi eraldi amoktsilliini või klavulaanhappe samaväärsete annuste suukaudsel manustamisel.

Jaotumine

Ligikaudu 25% kogu plasmas leiduvast klavulaanhapest ja 18% kogu plasmas leiduvast amoktsilliinist seotakse valkudega.

Amoktsilliini jaotusruumala on 0,3...0,4 l/kg ja klavulaanhappel ligikaudu 0,2 l/kg.

Intravenoosse manustamise järel on leitud amoktsilliini ja klavulaanhapet sapipõies, kõhuõõne kudedes, nahas, rasvkoos, lihaskoes, sünoviaal- ja peritoneaalvedelikus, sapis ja mädas. Amoktsilliin ei jaotu ühtlaselt seljaaju vedelikus.

Loomkatsetes ei leidnud kinnitus ravimi kummagi toimeaine ladestumine tähtsates kudedes. Amoktsilliin eritub rinnapiima, nagu enamik penitsilliine. Klavulaanhappe järgi on samuti leitud rinnapiimast (vt lõik 4.6).

Amoktsilliin ja klavulaanhape läbivad platsentaarbarjääri (vt lõik 4.6).

Biotransformatsioon

Amoktsilliin eritub osaliselt uriini inaktiivse penitsilliinhappena koguses, mis võrdub 10...25% esialgsest annusest. Klavulaanhape metaboliseerub ulatuslikult inimese organismis ning eritub uriini ja väljaheite kaudu ning väljahingatavas õhus süsinikdioksiidina.

Eritumine

Amoktsilliin elimineeritakse peamiselt neerude kaudu, klavulaanhape eritub nii renaalse- kui mitterenaalse mehhanismi kaudu.

Amoktsilliin/klavulaanhappe keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel isikutel on ligikaudu üks tund ja keskmine kliirens ligikaudu 25 l/h. Ligikaudu 60 kuni 70% amoktsilliinist ja 40 kuni 65% klavulaanhapest eritub muutumatul kujul uriiniga esimese kuue tunni jooksul pärast ühekordset amoktsilliin/klavulaanhappe 250 mg/125 mg või 500 mg/125 mg tableti manustamist. Erinevad uuringud näitavad, et amoktsilliinist eritub uriini kaudu 50...85% ja klavulaanhapest 27...60% esimese 24 tunni jooksul. Klavulaanhapest eritub suurim hulk esimese 2 tunni jooksul pärast manustamist.

Probenetsiidi samaaegne kasutamine aeglustab amoktsilliini eritumist, kuid ei mõjuta klavulaanhappe eritumist neerude kaudu (vt lõik 4.5).

Vanus

Amoktsilliini eliminatsiooni poolväärtusaeg lastel vanuses 3 kuud kuni 2 aastat ning vanematel lastel ja täiskasvanutel ei erine. Väga väikeste laste (sh enneaegsed imikud) puhul ei tohi esimesel elunädalal manustamise intervall ületada kahte annust ööpäevas renaalse eliminatsioonitee ebaküpsuse tõttu.

Eakatel patsientidel esineva neerufunktsiooni tõenäolise languse tõttu tuleb annust hoolikalt valida ja neerufunktsiooni jälgida.

Sugu

Pärast amoktsilliin/klavulaanhappe suukaudset manustamist tervetele meestele ja naistele ei olnud sool olulist mõju amoktsilliini või klavulaanhappe farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Amoktsilliin/klavulaanhappe kogukliirens seerumis väheneb proportsionaalselt neerufunktsiooni langusega. Ravimi kliirensi vähenemine on enam väljendunud amoktsilliini kui klavulaanhappe puhul, kuna suurem osa amoktsilliinist eritub renaalsel teel. Annused neerukahjustuse korral peavad seetõttu ära hoidma amoktsilliini liigse kuhjumise, säilitades samal ajal klavulaanhappe piisava

sisalduse (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide puhul tuleb ravimit annustada ettevaatlikult ning jälgida regulaarselt maksafunktsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Amoksisilliin/klavulaanhappega koertel läbi viidud kroonilise toksilisuse uuringud näitavad maoärritust ja oksendamist ning keele värvuse muutust.

Amoksisilliin/klavulaanhappega või selle komponentidega ei ole kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Kolloidne ränidioksiid

Magneesiumstearaat (E470b)

Natriumtärklisglükolaat (Tüüp A)

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)

Makrogool 400

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakendatud Alu/Alu blisterpakendisse ja Al/ Al ribadesse pappkarbis.

Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis 500/125 mg tabletid on saadaval blistrites, mis sisaldavad 4/5/6/7/8/10/12/14/15/16/20/21/25/30/35/40/50/100/500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.,
Reykjavíkurvegi 76-78,
220 Hafnarfjörður,
Island

8. MÜÜGILOA NUMBER

864615

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.03.2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.06.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2018