

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis 875 mg/125 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab amoksitsilliintriühüdraati koguses, mis on võrdne 875 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.

Valged, ovaalsed, 22,2 mm x 10,2 mm õhukese polümeerikattega tabletid, märgistusega 'A' ühel küljel ja '6' ning '5' teisel küljel, poolitusjoonega nende kahe vahel.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

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.

Amoksitsilliin/klavulaanhappe 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 amoksitsilliin/klavulaanhappe see ravimvorm ööpäevase koguanuse 1750 mg amoksitsilliini /250 mg klavulaanhapet, kui ravimit manustatakse kaks korda ööpäevas ning 2625 mg amoksitsilliini /375 mg klavulaanhapet, kui ravimit manustatakse kolm korda ööpäevas. Lastele kehakaaluga < 40 kg annab amoksitsilliin/klavulaanhappe see ravimvorm, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitudele, maksimaalse ööpäevase annuse 1000...2800 mg amoksitsilliini/143...400 mg klavulaanhapet. Kui vajalikuks osutub 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

Soovitavad annused

- tavaline annus (kõikidel näidustustel): 875/125 mg kaks korda ööpäevas
- suuremad annused (eriti selliste infektsioonide korral, nagu otiit, sinusiit, alumiste hingamisteede ja kuseteede infektsioonid): 875 mg/125 mg kolm korda ööpäevas.

Lapsed < 40 kg

Laste ravimisel võib kasutada Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis'e tablette või amoksitsilliin/klavulaanhappe suspensiooni (suukaudse suspensiooni pulber pudelis või kotikeses).

Soovitavad annused:

- 25 mg/3,6 mg/kg ööpäevas kuni 45 mg/6,4 mg/kg ööpäevas jagatuna kaheks annuseks.
- kuni 70 mg/10 mg/kg ööpäevas jagatuna kaheks annuseks võib kaaluda teatud infektsioonide korral (nt otiit, sinusiit ja alumiste hingamisteede infektsioonid).

Kuna tablette ei saa osadeks jagada, ei tohi alla 25 kg kaaluvaid lapsi Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis'e tablettidega ravida.

Alltoodud tabel näitab saadud annust (mg/kg kehakaalu kohta) lastel kehakaaluga 25...40 kg pärast 875 mg/125 mg tableti ühekordset manustamist.

Kehakaal [kg]	40	35	30	25	Soovitav ühekordne annus [mg/kg] (vt eespool)
Amoksitsilliini [mg/kg] ühekordse annuse kohta (1 õhukese polümeerikattega tablett)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5...22,5 (kuni 35)
Klavulaanhapet [mg/kg] ühekordse annuse kohta (1 õhukese polümeerikattega tablett)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8...3,2 (kuni 5)

Alla 25 kg kaaluvate laste ravis tuleb eelistatult kasutada amoksitsilliin/klavulaanhappe suspensiooni (suukaudse suspensiooni pulber pudelis või laste jaoks ette nähtud kotikeses).

Puuduvad kliinilised andmed amoksitsilliin/klavulaanhappe 7:1 vahekorras ravimvormide manustamise kohta suuremates annustes kui 45 mg/ 6,4 mg kg kohta ööpäevas alla 2-aastastel lastel.

Puuduvad kliinilised andmed amoksitsilliini/ klavulaanhappe 7:1 vahekorras ravimvormide manustamise

kohta alla 2-kuu vanustel lastel. Soovitusi annustamise kohta selles vanuserühmas ei ole võimalik seetõttu anda.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik patsientidel, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) on suurem kui 30 ml/min.

Patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, amoksitsilliin/klavulaanhappe preparaate vahekorras 7:1 ei soovitata, kuna annuse kohandamise kohta soovitus puuduvad.

Maksakahjustus

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

Manustamisviis

Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis on suukaudseks kasutamiseks.

Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis't tuleb võtta koos toiduga, et vähendada võimalikke seedetrakti talumatuse nähte.

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

Anamneesis ikterus/maksakahjustus, mis oli põhjustatud amoksitsilliin/klavulaanhappest (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 amoksitsilliini ravi 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 erüteemiga võib olla ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (*acute generalised exanthemous pustulosis* – AGEPS) sümptom (vt lõik 4.8). Nimetatud reaktsiooni korral tuleb ravi amoksitsilliin/klavulaanhappega katkestada ja igasugune edaspidine ravi amoksitsilliiniga on vastunäidustatud.

Amoksitsilliin/klavulaanhapet tuleb kasutada ettevaatlikult maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.8).

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).

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

Klavulaanhappe ravimis Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis võib põhjustada IgG ja albumiini mittespetsiifilist sidumist punaliblede membraanidega, mis annab Coombs'i testi 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.

Abiaine

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

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 amoksitsilliini sekretsiooni neerutuubulites. Probenetsiidi samaaegsel kasutamisel võib amoksitsilliini kontsentratsioon veres tõusta ning püsida kõrge pikema aja jooksul, mis aga ei kehti klavulaanhappe kohta.

Mükofenolaatmofetiil

Mükofenolaatmofetiili saavatel patsientidel on täheldatud aktiivse metaboliidi mükofenoolhappe (*mycophenolic acid*, MPA) annustamiseelse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra kohe pärast ravi alustamist suukaudse amoksitsilliini/klavulaanhappega. 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). Amoksitsilliin/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 amoksitsilliin/klavulaanhappega võib olla seotud suurenenud riskiga nekrotiseeriva enterokoliidi tekkeks vastasündinutel. 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. Arvestada tuleb sensibiliseerumise võimalusega. Amoksitsilliin/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 käsitlemise 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 amoksitsilliin/klavulaanhappe kõrvaltoimed on jagatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa alljärgnevalt.

Kõrvaltoimete esinemise 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
Veritsusaja ning protrombiiniaja pikenemine ¹	Teadmata
<i>Immuunsüsteemi häired¹⁰</i>	
Angioneurootiline turse	Teadmata
Anafülaksia	Teadmata
Seerumtõve-laadne sündroom	Teadmata
Hüpersensitiivne vaskuliit	Teadmata
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Pearinglus	Aeg-ajalt
Peavalu	Aeg-ajalt
Pöörduv hüperaktiivsus	Teadmata
Krambid ²	Teadmata
Aseptiline meningiit	Teadmata
<i>Seedetrakti häired</i>	
Diarrhõa	Väga sage
Iiveldus ³	Sage
Oksendamine	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 nekroolüüs	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 amoksisilliin/klavulaanhappet 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 teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise nähud ja sümptomid

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

Neerukahjustusega või suuri annused võtvatel patsientidel võivad esineda krambid.

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

Mürgistuse ravi

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Amoksisilliin on poolsünteetiline penitsilliin (beetalaktaam antibiootikum), mis pärsib bakteri rakuseina struktuuri komponendi peptidoglükaani 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 lüüsi ja surm.

Amoksisilliin 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

Amoksitsilliini efektiivsust põhiliselt määravaks teguriks loetakse aega üle minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni ($T > \text{MIK}$).

Resistentsusmehhanismid

Kaks põhilist resistentsuse mehhanismi amoksitsilliin/klavulaanhappe suhtes on:

- Inaktiveerimine nende bakteriaalsete beetalaktamaaside poolt, mis klavulaanhapet 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 gramnegatiivsetes bakterites.

Murdepunktid

Amoksitsilliin/klavulaanhappe MIK 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> ⁵	≤ 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 amoksitsilliini kontsentratsioonide kohta. Tundlikkuse testimise eesmärgil on klavulaanhappe kontsentratsiooniks fikseeritud 2 mg/l.

² Kirjeldatud väärtused on oksatsilliini kontsentratsioonid.

³ Murdepunktide väärtused tabelis põhinevad ampitsilliini murdepunktidel.

⁴ Resistentsuse murdepunkt $R > 8$ mg/l tagab, et kõiki resistentsusmehhanismidega isolaate kirjeldatakse kui resistentseid.

⁵ Murdepunktide väärtused tabelis põhinevad bensüülpenitsilliini murdepunktidel.

Teatud tüvede resistentsuse esinemissagedus võib varieeruda geograafiliselt ja aja jooksul ning soovitatav on järgida kohalike 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 liigidAeroobsed grampositiivsed mikroorganismid*Enterococcus faecalis**Gardnerella vaginalis**Staphylococcus aureus* (metitsilliin-tundlik) £

Koagulaasnegatiivsed stafülokokid (metitsilliin-tundlik)

*Streptococcus agalactiae**Streptococcus pneumoniae*¹*Streptococcus pyogenes* ja teised beetahemolüütilised streptokokid*Streptococcus viridans* rühmAeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid*Capnocytophaga* spp.*Eikenella corrodens**Haemophilus influenzae*²*Moraxella catarrhalis**Pasteurella multocida*Anaeroobsed mikroorganismid*Bacteroides fragilis**Fusobacterium nucleatum**Prevotella* spp.**Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib olla probleemiks**Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid*Enterococcus faecium* §Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid*Escherichia coli**Klebsiella oxytoca**Klebsiella pneumoniae**Proteus mirabilis**Proteus vulgaris***Loomupäraselt resistentsed organismid**Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid*Acinetobacter* sp.*Citrobacter freundii**Enterobacter* sp.*Legionella pneumophila**Morganella morganii**Providencia* spp.*Pseudomonas* sp.*Serratia* sp.*Stenotrophomonas maltophilia*Muud mikroorganismid*Chlamydophila pneumoniae**Chlamydophila psittaci**Coxiella burnetti**Mycoplasma pneumoniae*

§ Loomupärane vahepealne tundlikkus, kui omandatud resistentsumehhanism puudub.

£ Kõik metitsilliinresistentsed stafülokokid on resistentsed amoksitsilliin/klavulaanhappe suhtes.

¹ Penitsilliin-resistentset *Streptococcus pneumoniae*'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.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Amoksitsilliin ja klavulaanhape lahustuvad täielikult füsioloogilise pH-tasemega vesilahuses. Mõlemad komponendid imenduvad kiiresti ja hästi suukaudsel manustamisel. 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 (875 mg/125 mg tabletid kaks korda ööpäevas) manustati tühja kõhuga tervetele vabatahtlikele, on esitatud järgnevalt.

Keskmised (\pm SD) farmakokineetilised parameetrid					
Manustatud toimeaine(d)	Annus (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max}^* (h)	AUC _(0-24h) (μ g.h/ml)	T 1/2 (h)
Amoksitsilliin					
AMX/CA 875/125mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0...2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Klavulaanhape					
AMX/CA 875/125mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0...2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
AMX-amoksitsilliin, CA-klavulaanhape * Mediaan (vahemik)					

Amoksitsilliini ja klavulaanhappe kontsentratsioon plasmas, mis saavutati amoksitsilliin/klavulaanhappe manustamisel on sarnane tulemustele, mis saadi eraldi amoksitsilliini või klavulaanhappe samaväärsete annuste suukaudsel manustamisel.

Jaotumine

Ligikaudu 25% kogu plasmas leiduvast klavulaanhapest ja 18% kogu plasmas leiduvast amoksitsilliinist seotakse valkudega. Amoksitsilliini näiv jaotusruumala on ligikaudu 0,3...0,4 l/kg ja klavulaanhappel ligikaudu 0,2 l/kg.

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

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

Amoksitsilliin ja klavulaanhape läbivad platsentaarbarjääri (vt lõik 4.6).

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Amoksitsilliin/klavulaanhappe keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel isikutel on ligikaudu üks tund ja keskmine kliirens ligikaudu 25 l/h. Ligikaudu 60 kuni 70% amoksitsilliinist ja 40 kuni

65% klavulaanhapest eritub muutumatul kujul uriiniga esimese kuue tunni jooksul pärast ühekordset amoksitsilliin/klavulaanhappe 250 mg/125 mg või 500 mg/125 mg tableti manustamist. Erinevad uuringud näitavad, et amoksitsilliinist 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 amoksitsilliini eritumist, kuid ei mõjuta klavulaanhappe eritumist neerude kaudu (vt lõik 4.5).

Vanus

Amoksitsilliini 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 amoksitsilliin/klavulaanhappe suukaudset manustamist tervetele meestele ja naistele ei olnud sool olulist mõju amoksitsilliini või klavulaanhappe farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Amoksitsilliin/klavulaanhappe kogukliirens seerumis väheneb proportsionaalselt neerufunktsiooni langusega. Ravimi kliirensi vähenemine on enam väljendunud amoksitsilliini kui klavulaanhappe puhul, kuna suurem osa amoksitsilliinist eritub renaalsel teel. Annused neerukahjustuse korral peavad seetõttu ära hoidma amoksitsilliini 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.

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

Amoxicillin/Clavulanic acid Actavis´e tablettidega 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)
Naatriumtärklisglükolaat (Tüüp A)

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)
Makrogool 400

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

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 875/125 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

864515

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

Märts 2022