

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Medoclav 875 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Medoclav 875 mg/125 mg tablett sisaldab amoksitsilliintrihiidraati, mis vastab 875 mg amoksitsilliinile ja kaaliumklavulanaati, mis vastab 125 mg klavulaanhappele.

INN. *Amoxicillinum, acidum clavulanicum*.

Teadaolevat toimet omav abiaine: Üks tablett sisaldab 1,68 mg sojaletsitiini. Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged, kumerad, kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mõõtudega 21,5 mm x 10,0 mm.

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, eelkõige tselluliit, loomahammustused ning hamba raske abstsess koos leviva tselluliidiga,
- luude ja liigeste infektsioonid, eelkõige osteomüeliit.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annused on läbivalt toodud amoksitsilliin/klavulaanhappe sisaldusena, välja arvatud juhul, kui annused on esitatud üksikkomponentide kohta eraldi.

Medoclav'i individuaalse annuse valimisel vastavalt infektsioonile peab arvesse võtma järgmist:

- arvatavaid haigustekitajaid ning nende tõenäolist tundlikkust antibiootikumide suhtes (vt lõik 4.4),
- infektsiooni raskust ja asukohta,
- patsiendi vanust, kehakaalu ja neerufunktsiooni (vt allpool).

Vajadusel tuleb kaaluda amoksitsilliin/klavulaanhappe teiste ravimvormide (nt nende, mis sisaldavad amoksitsilliini suuremates annustes ja/või erinevas suhtes amoksitsilliini ja klavulaanhapet) kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Täiskasvanutele ja lastele kehakaaluga ≥ 40 kg annab amoksitsilliin/klavulaanhappe antud ravimvorm ööpäevase koguanuse 1750 mg amoksitsilliini/250 mg klavulaanhapet kaks korda ööpäevas manustamisel ja 2625 mg amoksitsilliini/375 mg klavulaanhapet kolm korda ööpäevas manustamisel, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitudele. Lastele kehakaaluga < 40 kg annab amoksitsilliin/klavulaanhappe antud ravimvorm maksimaalse ööpäevase annuse 1000...2800 mg amoksitsilliini/143...400 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 kestuse määrab patsiendi ravivastus. Mõned infektsioonid (nt osteomüeliit) vajavad pikemaajalist ravi. Ravi ei tohi kesta üle 14 päeva ilma, et ravivajadust oleks uuesti hinnatud (pikaajalise ravi kohta vt lõik 4.4).

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg

Soovitavad annused:

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

Lapsed

Lapsed kehakaaluga < 40 kg

Laste ravimisel võib kasutada amoksitsilliin/klavulaanhappe tablette, suspensiooni või laste jaoks ette nähtud kotikesi.

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 manustamist kaheks annuseks jaotatuna võib kaaluda mõnede infektsioonide puhul (keskkõrvapõletik, sinusiit ja alumiste hingamisteede infektsioonid).

Kuna tablette ei saa osadeks jagada, ei tohi alla 25 kg kaaluvaid lapsi amoksitsilliin/klavulaanhappe 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 või laste jaoks ette nähtud kotikesi.

Puuduvad kliinilised andmed amoksitsilliin/klavulaanhappe 7:1 ravimvormide 45 mg/6,4 mg/kg ööpäevas ületavate annuste kasutamise kohta alla 2 aasta vanustel lastel.

Puuduvad kliinilised andmed amoksitsilliin/klavulaanhappe 7:1 ravimvormide kasutamise kohta alla 2 kuu vanustel lastel. Seetõttu ei saa vastava vanusegrupi kohta annustamissoovitusi anda.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neerukahjustus

Annust ei ole kohandada muuta patsientidel, kelle kreatiniini kliirens (CrCl) on üle 30 ml/min. Patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, ei soovitata kasutada amoksitsilliin/klavulaanhappe ravimvormi, mis sisaldavad amoksitsilliin/klavulaanhapet suhtes 7:1, sest puuduvad annuse korrigeerimise soovitused.

Maksakahjustus

Annustada ettevaatusega ja kontrollida regulaarselt maksafunktsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Manustamisviis

Medoclav on ette nähtud suukaudseks manustamiseks.

Manustada koos toiduga, et vähendada võimalikke seedetrakti talumatuse nähte.

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete, penitsilliinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Anamneesis raskekujuline kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (nt anafülaksia) teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes (nt tsefalosporiin, karbapeneem või monobaktaam). Anamneesis amoksitsilliin/klavulaanhappe manustamisest tingitud ikterus/ maksakahjustus (vt lõik 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne amoksitsilliin/klavulaanhappega ravi alustamist tuleb läbi viia põhjalik küsitlus eelnevate ülitundlikkusreaktsioonide kohta penitsilliinide, tsefalosporiinide või teiste beetalaktaamantibiootikumide suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Penitsilliiniga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (kaasa arvatud anafülaktoidsed ja tõsised nahareaktsioonid). Need reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega isikutel, kellel on anamneesis ülitundlikkus penitsilliini suhtes või atoopilistel isikutel. Allergilise reaktsiooni tekkimisel peab ravi amoksitsilliin/klavulaanhappega lõpetama ja alustama sobivat alternatiivset ravi.

Kui tehakse kindlaks, et infektsiooni tekitaja(te)ks on amoksitsilliinile tundlik(ud) mikroorganism(id), tuleb kaaluda üleminekut amoksitsilliin/klavulaanhappe kasutamisel amoksitsilliini kasutamisele vastavalt ametlikele juhistele.

See amoksitsilliin/klavulaanhappe ravimvorm ei sobi kasutamiseks juhul, kui esineb suur oht, et oletatavad patogeenid on resistentsed beetalaktaamantibiootikumide suhtes, mida ei vahenda klavulaanhappe poolt inhibeerimise suhtes tundlikud beetalaktamaasid. Seda ravimvormi ei tohi kasutada penitsilliin-resistentse *S. pneumoniae* raviks.

Neerufunktsiooni häirega või suuri annuseid saavatel patsientidel võivad tekkida krampid (vt lõik 4.8).

Amoksitsilliin/klavulaanhappe kasutamisest tuleb hoiduda infektsioosse mononukleoosi kahtluse korral, sest selle haiguse puhul on amoksitsilliini kasutamise järgselt tekkinud morbilliformne lööve.

Allopurinooli kasutamisel koos amoksitsilliiniga võib suureneda allergiliste nahareaktsioonide tekke tõenäosus.

Pikaajaline ravi võib mõnikord viia mittetundlike mikroorganismide vohamiseni.

Ravi alustamisel esinev palavikuga kulgev generaliseerunud erüteem koos mädavillidega võib olla ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (AGEP) sümptomiks (vt lõik 4.8). Selle reaktsiooni korral tuleb amoksitsilliin/klavulaanhappe kasutamine lõpetada ning amoksitsilliini igasugune edasine kasutamine on vastunäidustatud.

Amoksitsilliin/klavulaanhapet tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevad maksakahjustuse tunnused (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.8).

Maksa kõrvaltoimeid on kirjeldatud peamiselt meestel ja eakatel patsientidel ning need võivad olla seotud pikaajalise raviga. Neid kõrvaltoimeid on väga harva kirjeldatud lastel. Sümptomid tekivad tavaliselt ravi ajal või vahetult pärast ravi, kuid mõningatel juhtudel ei pruugi need ilmned enne, kui ravi lõpust on möödunud mitu nädalat. Need on tavaliselt pöörduvad. Maksa kõrvaltoimed võivad olla rasked ning äärmiselt harvadel juhtudel on need lõppenud surmaga. Need on peaaegu alati tekkinud patsientidel, kellel esineb raskekujuline põhihaigus või kes võtavad samaaegselt ravimeid, millel on teadaolev kahjulik toime maksale (vt lõik 4.8).

Antibiootikumidega seotud koliiti on kirjeldatud peaaegu kõikide antibakteriaalsete ravimite puhul ning selle raskus võib ulatuda kergest kuni eluohtlikuni (vt lõik 4.8). Seetõttu on tähtis seda diagnoosi kaaluda patsientide puhul, kellel tekib mis tahes antibiootikumide manustamise ajal või pärast seda kõhulahtisus. Antibiootikumidega seotud koliidi tekkimisel tuleb ravi amoksitsilliin/klavulaanhappega otsekohe lõpetada, konsulteerida arstiga ja alustada sobivat ravi. Sellisel puhul on peristaltikat pärssivad ravimid vastunäidustatud.

Pikaajalise ravi korral soovitatakse regulaarselt hinnata organsüsteemide, sh neeru-, maksa- ja vereloome talitlust.

Amoksitsilliin/klavulaanhapet saavatel patsientidel on harva kirjeldatud protrombiiniaja pikenemist. Seda tuleb jälgida juhul, kui samaaegselt kasutatakse antikoagulante. Soovitud verehüübimist takistava toime säilitamiseks võib olla vaja muuta suukaudsete antikoagulantide annust (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Neerukahjustusega patsientidel tuleb annust korrigeerida vastavalt kahjustuse raskusastmele (vt lõik 4.2).

Vähenenud uriinieritusega patsientidel on väga harva täheldatud kristalluuriat, peamiselt parenteraalse ravi korral. Amoksitsilliini suurte annuste manustamise ajal on soovitatav tarbida piisavalt vedelikku ja tagada piisav uriinieritus, et vähendada amoksitsilliiniga seotud kristalluuria tekkevõimalust. Põiekateetriga patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida kateetri läbitavust (vt lõik 4.9).

Klavulaanhappe sisaldus antud ravimis võib põhjustada IgG ja albumiini mittespetsiifilist seondumist erütrotsüütide membraanidega, mille tulemuseks on valepositiivne Coombs'i test.

Positiivseid testitulemusi on kirjeldatud Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA testi kasutamisel amoksitsilliin/klavulaanhapet saavatel patsientidel, kes järgnevalt leiti olevat Aspergillus infektsiooni vabad. Kirjeldatud on ristreaktsioone mitte-Aspergillus polüsahhariidide ja polüfuranoosidega Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA testi puhul. Seetõttu tuleb amoksitsilliin/klavulaanhapet kasutataval patsientidel saadud positiivseid testitulemusi tõlgendada ettevaatlikult ja kinnitada teiste diagnostiliste meetodite abil.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriui ühes tabletis, ja on seega praktiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suukaudsed antikoagulandid

Suukaudseid antikoagulante ja penitsilliinantibiootikume on praktikas laialdaselt kasutatud ning koostoimetest ei ole teatud. Kuid kirjanduses on teateid rahvusvahelise normaliseeritud suhte suurenemisest patsientidel, kes kasutasid atsenokumarooli või varfariini koos amoksitsilliiniga. Kui koosmanustamine on vajalik, tuleb amoksitsilliini lisamise või ärajätmise järgselt hoolikalt jälgida protrombiiniaega või rahvusvahelist normaliseeritud suhet. Lisaks võib olla vaja muuta suukaudsete antikoagulantide annust (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Metotreksaat

Penitsilliinid võivad vähendada metotreksaadi eritumist, mille tagajärjel võib suurenda toksilisus.

Probenetsiid

Probenetsiidi samaaegset kasutamist ei soovitata. Probenetsiid vähendab amoksitsilliini tubulaarsekretsiooni. Probenetsiidi samaaegne kasutamine võib viia amoksitsilliini (kuid mitte klavulaanhappe) sisalduse pikaajalise suurenemiseni veres.

Mükofenolaatmofetiil

Mükofenolaatmofetiili (MPA) saavatel patsientidel on täheldatud aktiivse metaboliidi mükofenoolhappe (MPA) annuse manustamise eelse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra pärast ravi alustamist suukaudse amoksitsilliini pluss klavulaanhappega. Annuse manustamise eelse sisalduse muutus ei pruugi täpselt näidata muutusi MPA kogu ekspositsioonis. Seetõttu ei ole mükofenolaatmofetiili annuse muutmise tavaliselt vajalik juhul, kui puuduvad siiriku funktsioonihäire kliinilised ilmingud. Kuid kombineeritud ravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed ei viita otsesele või kaudsele kahjulikule toimele rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Piiratud andmed, mis on saadud amoksitsilliin/klavulaanhappe kasutamisel raseduse ajal 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 vastsündinutel. Ravimi kasutamist raseduse ajal tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui arst seda vajalikuks peab.

Imetamine

Mõlemad toimeained erituvad rinnapiima (puuduvad andmed klavulaanhappe mõju kohta rinnapiima saavale lapsele). Seega on võimalik kõhulahtisuse ja limaskestade seennakkuse teke rinnapiima saaval lapsel, mistõttu võib olla vaja rinnaga toitmine lõpetada. Arvestada tuleb sensibiliseerumise võimalusega. Amoksitsilliin/klavulaanhapet tohib rinnaga toitmise ajal kasutada ainult pärast riski ja kasu suhte hindamist arsti poolt.

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, krambihood), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine.

Järgnevalt on loetletud amoksitsilliin/klavulaanhappe kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt kirjeldatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klasside järgi.

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 ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
Mukokutaanne kandidiaas	Sage
Mittetundlike mikroorganismide vohamine	Teadmata
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Pöörduv leukopeenia (s.h neutropeenia)	Harv
Trombotsütopeenia	Harv
Pöörduv agranulotsütoos	Teadmata
Hemolüütiline aneemia	Teadmata
Veritsusaja ja protrombiiniaja pikenemine ¹	Teadmata
<i>Immuunsüsteemi häired¹⁰</i>	
Angioneurootiline turse	Teadmata
Anafülaksia	Teadmata
Seerumtõve sarnane sündroom	Teadmata
Ülitundlikkusest põhjustatud vaskuliit	Teadmata
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Peeringlus	Aeg-ajalt
Peavalu	Aeg-ajalt
Pöörduv hüperaktiivsus	Teadmata
Krambihood ²	Teadmata
Aseptiline meningiit	Teadmata
<i>Seedetrakti häired</i>	
Kõhulahtisus	Väga sage
Iiveldus ³	Sage
Oksendamine	Sage
Seedehäired	Aeg-ajalt
Antibiootikumidega seotud koliit ⁴	Teadmata
Karuskeel	Teadmata
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
AST ja/või ALT aktiivsuse suurenemine ⁵	Aeg-ajalt
Hepatiit ⁶	Teadmata
Kolestaatiline ikterus ⁶	Teadmata
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused⁷</i>	
Nahalööve	Aeg-ajalt
Sügelus	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 Iiveldus on sagedamini seotud suuremate suukaudsete annustega. Seedetrakti nähtusid võib vähendada amoksitsilliin/klavulaanhappe võtmine koos toiduga. ⁴ Kaasa arvatud pseudomembranoosne koliit ja hemorraagiline koliit (vt lõik 4.4). ⁵ AST ja/või ALT aktiivsuse mõõdukat suurenemist on täheldatud beetalaktaamantibiootikumidega ravitud patsientidel, kuid nende leidude tähtsus on teadmata. ⁶ Neid kõrvaltoimeid on täheldatud teiste penitsilliinide ja tsefalosporiinide puhul (vt lõik 4.4). ⁷ Mis tahes ülitundlikkusest tingitud dermatiidi tekkimisel 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 sümptomid

Tekkida võivad seedetrakti sümptomid ning vee ja elektrolüütide tasakaaluhäired. Täheldatud on amoksitsilliiniga seotud kristalluuriat, mis mõningatel juhtudel viib neerupuudulikkuse tekkimiseni (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni häirega või suuri annuseid saavatel patsientidel võivad tekkida krampid. Kirjeldatud on amoksitsilliini sadestumist põiekateetrites, peamiselt pärast suurte annuste veenisest manustamist. Regulaarselt tuleb kontrollida kateetri läbitavust (vt lõik 4.4).

Mürgistuse ravi

Seedetrakti sümptomeid võib ravida sümptomaatiliselt, pöörates tähelepanu vee/elektrolüütide tasakaalule.

Amoksitsilliin/klavulaanhape on vereringest eemaldatavad hemodialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, beetalaktaamantibiootikumid, penitsilliinid, penitsilliinide kombinatsioonid, k.a beetalaktamaasi inhibiitorid, ATC-kood: J01CR02.

Toimemehhanism

Amoksitsilliin on poolsünteetiline penitsilliin (beetalaktaamantibiootikum), mis inhibeerib ühte või enamat ensüümi (sageli nimetatakse penitsilliini siduvateks valkudeks, PBP'd) bakteriaalse peptidoglükaani biosünteesi rajas, mis on bakteri rakuseina lahutamatu struktuuriline komponent. Peptidoglükaani sünteesi inhibeerimine viib rakuseina nõrgenemiseni, millele tavaliselt järgneb raku lüüs ja surm.

Amoksitsilliin on tundlik resistentsete bakterite poolt toodetavate beetalaktamaaside lagundava toime suhtes ja seetõttu ei hõlma ainult amoksitsilliini toimespekter mikroorganisme, mis toodavad neid ensüüme.

Klavulaanhape on penitsilliinidega ehituslikult sarnane beetalaktaam. See inaktiveerib mõned beetalaktamaasensüümid, hoides seeläbi ära amoksitsilliini inaktiveerimise. Klavulaanhape üksinda ei avalda kliiniliselt kasulikku antibakteriaalset toimet.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

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

Resistentsusmehhanismid

Kaks põhilist resistentsusmehhanismi amoksitsilliin/klavulaanhappe suhtes on:

- Inaktiveerimine nende bakteriaalsete beetalaktamaaside poolt, mida ei inhibeeri klavulaanhape, sealhulgas klassid B, C ja D.
- Penitsilliini siduvate valkude muutus, mis vähendavad antibakteriaalse aine afiinsust sihtmärgi suhtes.

Bakterite või väljavoolupumba mehhanismide küllastamatus võib põhjustada või soodustada bakterite, eriti gramnegatiivsete bakterite resistentsust.

Murdepunktid

Amoksitsilliini/klavulaanhappe MIK tundlikkuslaved on pärit EUCASTi (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) testidest.

Mikroorganism	Tundlikkuse murdepunktid ($\mu\text{g/ml}$)		
	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	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1...2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegatiivsed anaeroobid ¹	≤ 4	8	> 8
Grampositiivsed anaeroobid ¹	≤ 4	8	> 8
Liigiga mitteseotud murdepunktid ¹	≤ 2	4...8	> 8

¹ Kirjeldatud väärtused on amoksitsilliini kontsentratsioonide kohta. Tundlikkuse testimise eesmärkidel fikseeritakse klavulaanhappe kontsentratsioon väärtusele 2 mg/l.

² Kirjeldatud väärtused on oksatsilliini kontsentratsioonid.

³ Tabelis toodud murdepunkti väärtused põhinevad ampitsilliini murdepunktidel.

⁴ Resistentsuse murdepunkt $R > 8$ mg/l tagab selle, et kõik resistentsusmehhanismidega isolaadid loetakse resistentseteks.

⁵ Tabelis toodud murdepunkti väärtused põhinevad bensüülpenitsilliini murdepunktidel.

Resistentsuse levimus võib varieeruda geograafiliselt ja aja jooksul valitud liikide suhtes ning eriti raskete infektsioonide ravimisel on soovitatav järgida kohalikku informatsiooni resistentsuse kohta. Vajadusel tuleb küsida spetsialisti arvamust, kui kohalik resistentsuse levimus on selline, et ravimi kasutamine vähemalt mõnda tüüpi infektsiooni korral on küsitav.

Sageli tundlikud liigid

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (metitsilliin-tundlik)^f

Koagulaasnegatiivsed stafülokokid (metitsilliin-tundlik)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes ja teised beetahemolüütilised streptokokid
Streptococcus viridans grupp

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Anaeroobsed mikroorganismid

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Liigid, mille puhul võib probleemiks olla omandatud resistentsus

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

Enterococcus faecium[§]

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Algselt resistentsed mikroorganismid

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

[§]Loomulik vahepealne tundlikkus omandatud resistentsusmehhanismi puudumisel.

[‡]Kõik metitsilliin-resistentsed stafülokokid on resistentsed amoksitsilliin/klavulaanhappe suhtes

¹Penitsilliini suhtes resistentset *Streptococcus pneumoniae*'d ei tohi ravida selle amoksitsilliin/klavulaanhappe ravimvormiga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

²Vähenenud tundlikkusega liike on kirjeldatud mõnedes Euroopa Liidu riikides esinemissagedusega üle 10%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Amoksitsilliin ja klavulaanhape dissotsieeruvad täielikult vesilahuses füsioloogilise pH juures. Mõlemad komponendid imenduvad suukaudsel manustamisel kiiresti ja hästi.

Suukaudse manustamise järgselt on amoksitsilliini ja klavulaanhappe biosaadavus ligikaudu 70%. Mõlema komponendi plasmaprofiilid on sarnased ning aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumiseni (T_{max}) on mõlemal juhul ligikaudu üks tund.

Järgnevalt on toodud farmakokineetilised tulemused uuringust, kus amoksitsilliin/klavulaanhapet (875 mg/125 mg tabletid kaks korda ööpäevas) manustati tühja kõhuga tervetele vabatahtlikele.

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)	T1/2 (h)
Amoksitsilliin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	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 mg/125 mg	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/klavulaanhappe manustamisel saavutatavad amoksitsilliini ja klavulaanhappe kontsentratsioonid seerumis on sarnased nendega, mis saadakse amoksitsilliini või klavulaanhappe samaväärsete annuste suukaudsel manustamisel eraldi.

Jaotumine

Ligikaudu 25% kogu plasmas leiduvast klavulaanhapest ja 18% kogu plasmas leiduvast amoksitsilliinist on seotud valkudega. Jaotusruumala on amoksitsilliinil 0,3...0,4 l/kg ja klavulaanhappel 0,2 l/kg.

Pärast veenisest manustamist on nii amoksitsilliini kui klavulaanhapet leitud sapipõies, kõhuõõne kudedes, nahas, rasv- ja lihaskoes, sinoviaal- ja peritoneaalvedelikus, sapis ja mädas. Amoksitsilliin ei jaotu piisavalt tserebrospinaalvedelikku.

Loomkatsetes ei ole kummagi komponendi suhtes viiteid olulisele ravimist pärit ainete koeretentsioonile. Nagu enamik penitsilliine, eritub ka amoksitsilliin rinnapiima. Rinnapiimas on leitav ka klavulaanhapet minimaalsetes kogustes (vt lõik 4.6).

Nii amoksitsilliin kui klavulaanhape läbivad platsentaarbarjääri (vt lõik 4.6).

Biotransformatsioon

Amoksitsilliin eritub osaliselt uriiniga inaktiivse penitsilliinhappena kogustes, mis vastavad kuni 10...25%-le algannusest. Klavulaanhape metaboliseerub inimese organismis ulatuslikult ning eritub uriini ja roojaga ning süsinikdioksiidi kujul väljahingatava õhuga.

Eritumine

Amoksitsilliin eritub peamiselt neerude kaudu, samal ajal kui klavulaanhape eritub nii renaalsel kui ka mitterenaalsel teel.

Amoksitsilliin/klavulaanhappe keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel isikutel on ligikaudu üks tund ja keskmine kogukliirens ligikaudu 25 l/tunnis. Ligikaudu 60...70% amoksitsilliinist ja ligikaudu 40...65% klavulaanhapest eritub muutumatul kujul uriiniga esimese 6 tunni jooksul pärast amoksitsilliin/klavulaanhappe 250 mg/125 mg või 500 mg/125 mg tablettide ühekordset manustamist.

Erinevates uuringutes on leitud, et uriiniga eritub 50...85% amoksitsilliinist ja 27...60% klavulaanhapest 24-tunnise perioodi jooksul. Klavulaanhappe puhul eritub suurim kogus ravimist esimese 2 tunni jooksul pärast manustamist.

Probenetsiidi samaaegsel manustamisel aeglustub amoksitsilliini eritumine, kuid mitte klavulaanhappe eritumine neerude kaudu (vt lõik 4.5).

Vanus

Amoksitsilliini eliminatsiooni poolväärtusaeg on sarnane ligikaudu 3 kuu kuni 2 aasta vanustel lastel ning suurematel lastel ja täiskasvanutel. Väga väikestel lastel (kaasa arvatud enneaegsed vastündinud) ei tohi esimesel elunädalal manustamisintervall ületada kaks korda ööpäevas manustamist rennaalse eliminatsioonitee ebaküpsuse tõttu. Kuna eakatel patsientidel on suurem tõenäosus neerufunktsiooni languse tekkeks, peab annuse valimisel olema ettevaatlik ning kasulik võib olla neerufunktsiooni jälgimine.

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 rennaasel 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 prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos 105
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)

Talk (E 553b)
Makrogool 4000
Sojaletsitiin (E 322)
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C, originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium-polüvinüülkloriid-alumiinium blistrid, mis sisaldavad 2, 4, 10, 12, 14, 16, 20, 24 või 30 tabletti koos pakendi infolehega. Samuti on saadaval haiglapakendid, mis sisaldavad 100 ja 500 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleous str.
3011 Limassol
Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBER

970518

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.09.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2018