

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amoksiklav, 1000 mg/200 mg süste-/infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Amoksiklav'i süste-/infusioonilahuse pulber 1000 mg/200 mg sisaldab toimeainetena 1000 mg amoksitsilliini (amoksitsilliinnaatriumina) ja 200 mg klavulaanhapet (kaaliumklavulanaadina). INN. *Amoxicillinum, Acidum clavulanicum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks viaal sisaldab 1 mmol kaaliumi ja 2,7 mmol naatriumi.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse pulber.

Valge kuni kollakas pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

- rasked kõrva-, nina- ja kurguinfektsioonid (nagu mastoidiit, peritonsillaarsed infektsioonid, epiglottiit ja sinusiit, kui kaasnevad rasked süsteemsed sümptomid),
- kroonilise bronhiidi ägenemine (adekvaatselt diagnoositud),
- keskkonnatekkene pneumoonia,
- tsüstiit,
- püelonefriit,
- naha ja pehmete kudede infektsioonid, eriti tselluliit, loomahammustused, hamba raske abstsess koos edasiareneva tselluliidiga,
- luude ja liigeste infektsioonid, eelkõige osteomüeliit,
- intraabdominaalsed infektsioonid,
- naiste genitaaltrakti infektsioonid.

Suurte kirurgiliste protseduuridega seotud infektsioonide profülaktika täiskasvanutel, mis hõlmab:

- seedetrakti,
- vaagnaõõne,
- pea- ja kaelapiirkonna,
- sapiteede operatsioone.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

Amoksiklav'i individuaalse annuse valikul tuleb arvestada 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 teist amoksisilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni (nt suurema amoksisilliini annusega ja/või teistsuguse amoksisilliini/klavulaanhappe suhtega) kasutamist, (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

See Amoksiklav'i süste-/infusioonilahuse pulber annab ööpäevase koguanuse 3000 mg amoksisilliini ja 600 mg klavulaanhapet, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitudele. Kui vajalikuks osutub amoksisilliini suurema ööpäevase annuse kasutamine, on soovitatav valida amoksisilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni alternatiivne intravenoosne ravimvorm, et vältida klavulaanhappe liiga suurte ööpäevaste annuste manustamist.

Ravi kestus oleneb patsiendi ravivastusest. Mõned infektsioonid (nt osteomüeliit) vajavad pikemaajalist ravi. Ravi pikendamisel üle 14 päeva tuleb patsiendi seisundit eelnevalt hinnata (pikaajalise ravi kohta vt lõik 4.4).

Amoksisilliini/klavulaanhappe manustamissageduse osas tuleb järgida kohalikke juhiseid.

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg

Lõigus 4.1 loetletud infektsioonide raviks: 1000 mg/200 mg iga 8 tunni järel

Profülaktikaks kirurgiliste protseduuride korral	<p>Protseduuride korral, mille kestus on alla 1 tunni, on Amoksiklav'i soovitatav annus 1000 mg/200 mg kuni 2000 mg/200 mg, mis manustatakse anesteesia induktsiooni ajal (annuste 2000 mg/200 mg saavutamiseks tuleb kasutada amoksisilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni alternatiivseid intravenoosseid ravimvorme).</p> <p>Protseduuride korral, mis kestavad üle 1 tunni, on Amoksiklav'i soovitatav annus 1000 mg/200 mg kuni 2000 mg/200 mg, mis manustatakse anesteesia induktsiooni ajal ning kuni kolm 1000 mg/200 mg annust 24 tunni jooksul.</p> <p>Kui operatsiooni ajal esinevad selged kliinilised infektsiooninähud, tuleb operatsioonijärgselt läbi viia tavaline intravenoosne või suukaudne ravikuur.</p>
--------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Lapsed kehakaaluga < 40 kg

Soovitatavad annused:

- 3 kuu vanused ja vanemad lapsed: 25 mg/5 mg kehakaalu kg kohta iga 8 tunni järel;
- lapsed vanuses alla 3 kuu või kehakaaluga alla 4 kg: 25 mg/5 mg kehakaalu kg kohta iga 12 tunni järel.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada.

Neerukahjustus

Annuse korrigeerimine põhineb amoksisilliini maksimaalsel soovitataval sisaldusel.

Annuseid ei ole vaja kohandada, kui patsiendi kreatiniini kliirens (CrCl) on üle 30 ml/min.

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg

CrCl: 10...30 ml/min	Algannus 1000 mg/200 mg ja seejärel 500 mg/100 mg kaks korda ööpäevas
CrCl < 10 ml/min	Algannus 1000 mg/200 mg ja seejärel 500 mg/100 mg iga 24 tunni järel
Hemodialüüs	Algannus 1000 mg/200 mg ja seejärel 500 mg/100 mg iga 24 tunni järel lisaks annus 500 mg/100 mg dialüüsi lõpus (kuna nii amoksisilliini kui klavulaanhappe kontsentratsioon seerumis väheneb)

Lapsed kehakaaluga <40 kg

CrCl: 10...30 ml/min	25 mg/5 mg kehakaalu kg kohta iga 12 tunni järel
CrCl < 10 ml/min	25 mg/5 mg kehakaalu kg kohta iga 24 tunni järel
Hemodialüüs	25 mg/5 mg kehakaalu kg kohta iga 24 tunni järel lisaks annus 12,5 mg/2,5 mg kehakaalu kg kohta dialüüsi lõpus (kuna nii amoksisilliini kui klavulaanhappe kontsentratsioon seerumis väheneb).

Maksakahjustus

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

Manustamisviis

Amoksiklav on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks.

Amoksiklav'i võib manustada kas aeglase intravenoosse süstimise teel 3...4 minuti jooksul otse veeni või 30...40 minutit kestva veeniinfusiooni teel. Amoksiklav ei sobi intramuskulaarseks manustamiseks.

Alla 3 kuu vanustele lastele tohib Amoksiklav'i manustada ainult infusiooni teel.

Amoksiklav-ravi võib alustada intravenoosse preparaadiga ja lõpule viia sobiva suukaudse preparaadiga, kui see on antud patsiendi puhul sobiv.

Ravipreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete kõigi penitsilliinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Anamneesis raske kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (nt anafülaksia) mõne teise beetalaktaami suhtes (nt tsefalosporiin, karbapeneem või monobaktaam).
- Anamneesis amoksisilliini/klavulaanhappe manustamisest tingitud ikterus/maksakahjustus (vt lõik 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi alustamist amoksisilliini/klavulaanhappega tuleb hoolikalt välja selgitada, kas varem on olnud ülitundlikkusreaktsioone penitsilliinide, tsefalosporiinide või teiste beetalaktaamide suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Penitsilliiniga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (kaasa arvatud anafülaktoidsed reaktsioonid nahareaktsioonid). Ülitundlikkusreaktsioonid võivad progresseeruda ka Kounise sündroomiks, mis on müokardiinfarktiga lõppeda võib tõsine allergiline reaktsioon (vt lõik 4.8). Need reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega isikutel, kellel on olnud ülitundlikkust penitsilliinide suhtes ning atoopilistel isikutel. Allergilise reaktsiooni tekkimisel peab ravi amoksisilliini/klavulaanhappega lõpetama ja alustada sobivat alternatiivset ravi.

Ravimindutseeritud enterokoliidi sündroomist (drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) on teatatud peamiselt amoksitsilliini/klavulaanhapet saavatel lastel (vt lõik 4.8). DIES on allergiline reaktsioon, mille põhiline sümptom on pikaajaline oksendamine (1...4 tundi pärast ravimi manustamist) allergiliste naha- või respiratoorsete sümptomite puudumisel. Täiendavateks sümptomiteks võivad olla kõhuvalu, kõhulahtisus, hüpotensioon või leukotsütoos koos neutrofiiliaga. Esinenud on raskeid juhte, sh progresseerumist šokiks.

Kui on kinnitatud, et infektsiooni tekitaja(d) on amoksitsilliinile tundlik(ud), tuleb kaaluda üleminekut amoksitsilliini/klavulaanhappe kasutamisel amoksitsilliini kasutamisele vastavalt ametlikele juhistele.

See amoksitsilliini/klavulaanhappe ravimvorm ei pruugi olla sobiv kasutamiseks, kui esineb suur risk, et eeldatavatel patogeenidel on resistentsus beetalaktaamsete ainete suhtes, mida ei vahenda beetalaktamaasid, mis on tundlikud inhibeerimise suhtes klavulaanhappe poolt.

Soovitavate annuste juures kuni 1000 mg / 100 mg iga 8 tunni järel ei pruugi see ravimvorm olla sobiv penitsilliiniresistentse *S. pneumoniae* raviks. Selle patogeeni jaoks on vajalik annus vähemalt 2000 mg / 200 mg iga 12 tunni järel.

Krambid võivad tekkida neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või suurte annuste manustamise korral (vt lõik 4.8).

Amoksitsilliini/klavulaanhapet tuleks vältida, kui kahtlustatakse infektsioosset mononukleoosi, sest selle haiguse puhul on amoksitsilliini kasutamise järgselt tekkinud morbilliformne lööve.

Samaaegne allopurinooli kasutamine amoksitsilliinravi ajal võib suurendada võimalust allergiliste nahareaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.5).

Pikaajaline kasutamine võib põhjustada mittetundlike mikroorganismide vohamist.

Ravi alguses palavikuga, mädavillilise generaliseerunud erüteemi teke võib viidata ägedale generaliseerunud eksantematoossele pustuloosile (vt lõik 4.8).

Sellisel juhul tuleb Amoksiklav ära jätta ning amoksitsilliini igasugune edasine kasutamine on vastunäidustatud.

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

Peamiselt meestel ja eakatel on teatatud maksa kõrvaltoimetest ning see on tõenäoliselt seotud pikaajalise raviga. Neid juhte on väga harva teatatud ka lastel. Igas populatsioonis tekivad nähud ja sümptomid tavaliselt ravi ajal või vahetult pärast ravi, kuid mõningatel juhtudel ei pruugi need ilmnedu enne, kui ravi lõpust on möödunud mitu nädalat. Need on tavaliselt pöörduvad. Maksakõrvaltoimed võivad olla rasked ning äärmiselt harvadel juhtudel on teatatud surmajuhtudest. Need on peaaegu alati tekkinud patsientidel, kellel esineb raskekujuline põhihaigus või kes võtavad samaaegselt ravimeid, millel on tõenäoline kahjulik toime maksale (vt lõik 4.8).

Antibiootikumidega seotud koliiti on teatatud peaaegu kõikide antibiootikumide puhul (sh amoksitsilliin) ning selle raskusaste võib olla kergest kuni eluohtlikuni (vt lõik 4.8). Seetõttu on oluline seda diagnoosi arvesse võtta, kui patsiendil tekib kõhulahtisus antibiootikumravi ajal või järel. Kui peaks tekkima antibiootikumiga seotud koliit, tuleb Amoksiklav kohe ära jätta, pidada nõu arstiga ning alustada sobivat ravi. Sel juhul on peristaltikat pärssivad ravimid vastunäidustatud.

Pikaajalise ravi korral on soovitatav perioodiliselt hinnata organsüsteemide funktsioone, sh neeru- ja maksafunktsiooni ning vereloomet.

Amoksitsilliini/klavulaanhapet saavatel patsientidel on harva teatatud protrombiiniaja pikenemisest. Kui samaaegselt määratakse antikoagulante, on vajalik asjakohane jälgimine. Soovitud

antikoagulatiivse toime säilitamiseks võib olla vaja muuta suukaudsete antikoagulantide annuseid (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Neerukahjustusega patsientidel tuleks annust kohandada vastavalt kahjustuse raskusastmele (vt lõik 4.2).

Vähenenud uriinieritusega patsientidel on väga harva täheldatud kristalluuriat (sh ägedat neerukahjustust), 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 lõigud 4.8 ja 4.9).

Amoksitsilliinravi ajal tuleb uriinis glükoosisisalduse määramisel kasutada alati ensümaatilist glükoos-oksüdaasi meetodit, sest mitteensümaatilised meetodid võivad anda valepositiivseid tulemusi.

Amoksiklav'i koostises olev klavulaanhape võib põhjustada IgG ja albumiini mittespetsiifilist seondumist erütrotsüütide membraanidega, andes valepositiivse Coombsi testi.

Positiivseid testitulemusi on kirjeldatud Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testi kasutamisel amoksitsilliini/klavulaanhapet saavatel patsientidel, kes järgnevalt leiti olevat *Aspergillus* infektsiooni vabad. Teatatud on ristreaktsioone mitte-*Aspergillus* polüsahhariidide ja polüfuranosiididega Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testi puhul. Seetõttu tuleb amoksitsilliini/klavulaanhapet kasutavatel patsientidel saadud positiivseid testitulemusi tõlgendada ettevaatusega ja kinnitada muude diagnostiliste meetodite abil.

Ravim sisaldab 63 mg naatriumi ühe 1,2 g süste-/ infusioonilahuse pulbri viaali kohta, mis on võrdne 3,2%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

See ravim sisaldab 1 mmol (39 mg) kaaliumi ühe 1,2 g süste-/infusioonilahuse pulbri viaali kohta. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suukaudsed antikoagulandid

Suukaudseid antikoagulante ja penitsilliinantibiootikume on praktikas laialdaselt kasutatud ning koostoimetest ei ole teatatud. 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, põhjustades toksilisuse võimalikku suurenemist.

Probenetsiid

Samaaegne probenetsiidi kasutamine ei ole soovitatav. Probenetsiidi toimel väheneb amoksitsilliini sekretsioon neerutorukestes. Probenetsiidi samaaegne kasutamine võib põhjustada amoksitsilliini (kuid mitte klavulaanhappe) sisalduse pikaajalist suurenemist veres.

Mükofenolaatmofetiil

Mükofenolaatmofetiili saavatel patsientidel on pärast ravi alustamist suukaudse amoksitsilliini ja klavulaanhappe kombinatsiooniga teatatud aktiivse metaboliidi mükofenoolhappe (MPA) annustamiseelse kontsentratsiooni vähenemisest umbes 50% võrra. Annustamiseelse sisalduse muutused ei pruugi adekvaatselt esindada muutusi MPA üldises ekspositsioonis. Seetõttu ei ole mükofenolaatmofetiili annuse muutmine siiriku talitlushäire kliiniliste tõendite puudumisel tavaliselt

vajalik. Siiski tuleb ravi ajal sellise kombinatsiooniga ja pärast antibiootikumravi patsienti tähelepanelikult kliiniliselt jälgida.

Allopurinool

Allopurinooli samaaegne kasutamine ravi ajal amoksitsilliiniga võib suurendada allergiliste nahareaktsioonide riski.

Sulfasalasiin

Aminopenitsilliin võib vähendada sulfasalasiini plasmakontsentratsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsetes ei ole ilmnenud otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Amoksitsilliini/klavulaanhappe raseduseaegse kasutamise kohta saadaolevad piiratud andmed inimesel ei viita kaasasündinud väärarengute riski tõusule. Ühes uuringus kirjeldati naistel, kellel tekkis lootekesta enneaegne rebend, et profülaktiline ravi amoksitsilliini/klavulaanhappega võib olla seotud suurenenud riskiga nekrotiseeriva enterokoliidi tekkeks vastsündinutel. Ravimi kasutamist raseduse ajal tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui arst seda hädavajalikuks peab.

Imetamine

Mõlemad toimeained erituvad rinnapiima (pole teada klavulaanhappe mõju rinnaga toidetavale imikule). Rinnapiimatoidul olevatel imikutel võib tekkida kõhulahtisus ja limaskestade seeninfektsioon, mistõttu tuleb imetamine katkestada. Arvestada tuleb võimaliku sensibiliseerumisega. Amoksitsilliini/klavulaanhapet tohib rinnaga toitmise ajal kasutada ainult pärast seda, kui arst on hinnanud kasu ja riskide suhet.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimeid autojuhtimise ja masinate kasutamise võimele ei ole uuritud. Tekkida võivad aga kõrvaltoimed (nt allergilised reaktsioonid, pearinglus, krambid), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine.

Järgnevalt on loetletud kliinilistes uuringutes ning turuletulekujärgsetes uuringutes kogutud kõrvaltoimed, mis on klassifitseeritud 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 ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: mukokutaanne kandidiaas

Teadmata: mittetundlike organismide vohamine

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: pöörduv leukopeenia (sealhulgas neutropeenia), trombotsütopeenia

Teadmata: pöörduv agranulotsütoos, hemolüütiline aneemia, veritsusaja ja protrombiiniaja pikenemine¹

Südame häired

Teadmata Kounise sündroom

Immuunsüsteemi häired¹⁰

Teadmata: angioneurootiline ödeem, anafülaksia, seerumtõvelaadne sündroom, ülitundlikkusvaskuliit

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: pearinglus, peavalu

Teadmata: krambid², aseptiline meningiit

Vaskulaarsed häired

Harv: tromboflebiit³

Seedetrakti häired

Sage: kõhulahtisus

Aeg-ajalt: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus

Teadmata: antibiootikumidega seotud koliit⁴, ravimindutseeritud enterokoliidi sünd, äge pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: AST ja/või ALT sisalduse suurenemine⁵

Teadmata: hepatiit⁶, kolestaatiline ikterus⁶

Naha ja nahaaluskoe kahjustused⁷

Aeg-ajalt: nahalööve, sügelus, urtikaaria

Harv: multiformne erüteem

Teadmata: Stevensi-Johnsoni sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs, bulloosne eksfoliatiivne dermatiit, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)⁹

Teadmata: eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)

Neerude ja kuseteede häired

Teadmata: interstitsiaalne nefriit, kristalluuria⁸ (sh äge neerukahjustus)

¹ Vt lõik 4.4.

² Vt lõik 4.4.

³ Süstekohas.

⁴ Sealhulgas pseudomembranoosne koliit ja hemorraagiline koliit (vt lõik 4.4).

⁵ AST ja/või ALT sisalduse mõõdukat suurenemist on täheldatud patsientidel, keda raviti beetalaktaamide klassi antibiootikumidega, kuid nende leidude tähtsus ei ole teada.

⁶ Neid sündmusi on täheldatud teiste penitsilliinide ja tsefalosporiinidega (vt lõik 4.4).

⁷ Kui tekib ükskõik milline ülitundlikkusdermatiidi reaktsioon, tuleb ravi katkestada (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 müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid

Tekkida võivad seedetrakti sümptomid ning vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häired. Täheldatud on amoksitsilliinist tingitud kristalluuriat, mis mõningatel juhtudel viib neerupuudulikkuse tekkeni (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või suurte annuste manustamisel võivad tekkida krambid.

Kirjeldatud on amoksitsilliini sadestumist põiekateetrites, seda eelkõige suurte annuste intravenoosel manustamisel. Seetõttu tuleb põiekateetri läbitavust regulaarselt kontrollida (vt lõik 4.4).

Mürgistuse ravi

Seedetrakti sümptomeid ravitakse sümptomaatiliselt, pöörates tähelepanu vee/elektrolüütide tasakaalule.

Amoksitsilliini/klavulaanhapet võib vereringest eemaldada hemodialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: penitsilliinide kombinatsioonid, k.a. beetalaktamaasi inhibiitorid, ATC-kood: J01CR02.

Toimemehhanism

Amoksitsilliin on poolsünteetiline penitsilliin (beetalaktaamantibiootikum), mis pärsib ühte või enamat ensüümi (sageli nimetatud kui penitsilliini siduvad valgud, PBPD) bakteriaalse peptidoglükaani biosünteesi rajal, mis on bakteri rakuseina lahutamatu ehituslik osa. Peptidoglükaan on bioloogiline polümeer, mis aitab rakul säilitada oma kuju ja terviklikkust. Peptidoglükaani sünteesi pärssimine nõrgendab rakuseina, millele tavaliselt järgneb raku lüüsi ja surm.

Amoksitsilliin on tundlik beetalaktamaaside suhtes, mida toodavad resistentsed bakterid ning seetõttu ei toimi ainult amoksitsilliin neid ensüüme tootvatesse haigustekitajatesse.

Klavulaanhape on penitsilliinidega ehituslikult sarnane beetalaktaam. See inaktiveerib osad beetalaktamaasi ensüümid, hoides seeläbi ära amoksitsilliini inaktiveerimise. Klavulaanhape üksi ei anna kliiniliselt kasulikku antibakteriaalset toimet.

Farmakokinetika/farmakodünaamika suhe

Peamine amoksitsilliini tõhususe hindaja on minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist suurem aeg ($T > \text{MIK}$).

Resistentsuse mehhanismid

Amoksitsilliini/klavulaanhappe kaks peamist resistentsuse mehhanismi on:

- inaktiveerimine nende bakteriaalsete beetalaktamaaside poolt, mida klavulaanhape ei inhibeeri, sealhulgas klassid B, C ja D;
- penitsilliini siduvate valkude muutumine, mis vähendab antibiootikumi afiinsust sihtmärgi suhtes.

Bakterite või väljavoolupumba (*efflux pump*) mehhanismide mitteläbitavus võib põhjustada või soodustada bakterite, eriti gramnegatiivsete bakterite resistentsust.

Tundlikkuslaved

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

Mikroorganism	Tundlikkuse piirväärtused (mg/ml)	
	Tundlik \leq	Resistentne $>$

<i>Enterobacteriaceae</i>	8 ¹	8 ¹
	32 ^{1, 2}	32 ^{1, 2}
<i>Staphylococcus</i> 'e tüved	Märkus ^{3, 4, 5}	Märkus ^{3, 4, 5}
<i>Enterococcus</i>	4 ^{1, 6}	8 ^{1, 6}
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	Märkus ⁷	Märkus ⁷
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Märkus ^{8, 9}	Märkus ^{8, 9}
<i>Viridans</i> 'i rühma streptokokid	Märkus ^{10, 11}	Märkus ^{10, 11}
<i>Haemophilus influenzae</i> (intravenoosne amoksitsilliin- klavulaanhape)	2 ¹	2 ¹
<i>Haemophilus influenzae</i> (suukaudne amoksitsilliin-klavulaanhape)	0,001 ¹	2 ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 ¹	1 ¹
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	IE	IE
<i>Pasteurella multocida</i>	1 ¹	1 ¹
<i>Kingella kingae</i>	Märkus ¹²	Märkus ¹²
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	0,001 ¹	8 ¹
Farmakokineetika/farmakodünaamika (liikidega mitteseotud) piirväärtused	2 ¹	8 ¹

„IE“ tähendab, et puuduvad piisavad tõendid, et organism või rühm on sobiv sihtmärk selle ravimiga ravimiseks.

¹ Tundlikkuse analüüsimise eesmärgil on klavulaanhappe kontsentratsioon fikseeritud 2 mg/l juures.

² Amoksitsilliin ja klavulaanhape (ainult tüsistumata kuseteede infektsiooni puhul).

³ Enamik *S. aureus*'e tüvesid toodab penitsillinaasi ja mõned on metitsilliiniresistentsed. Kumbki mehhanism muudab nad resistentseks bensüülpenitsilliini, fenoksümetüülpenitsilliini, ampitsilliini, amoksitsilliini, piperatsilliini ja tikartsilliini suhtes. Bensüülpenitsilliini ja tsefoksitiini suhtes tundlike isolaatide puhul võib teatada, et need on tundlikud kõikide penitsilliinide suhtes. Bensüülpenitsilliini suhtes resistentsed, kuid tsefoksitiimi suhtes tundlikud isolaadid on tundlikud β-laktaami ja β-laktamaasi inhibiitori kombinatsioonide, isoksazolüülpenitsilliinide (oksatsilliin, kloksatsilliin, dikloksatsilliin ja flukloksatsilliin) ning naftsilliini suhtes. Suu kaudu manustatavate ravimite korral tuleb olla hoolikas, et saavutada piisav ekspositsioon infektsioonikohas. Tsefoksitiini suhtes resistentsed isolaadid on resistentsed kõigi penitsilliinide suhtes.

⁴ Enamik koagulaasnegatiivseid stafülokokke toodab penitsillinaasi ja mõned on metitsilliiniresistentsed. Kumbki mehhanism muudab nad resistentseks bensüülpenitsilliini, fenoksümetüülpenitsilliini, ampitsilliini, amoksitsilliini, piperatsilliini ja tikartsilliini suhtes. Ükski praegu kasutatav meetod ei suuda usaldusväärselt avastada penitsillinaasi tootmist kõigis stafülokokkide liikides, kuid metitsilliiniresistentsust saab avastada tsefoksitiiniga, nagu on kirjeldatud.

⁵ Ampitsilliini suhtes tundlik *S. saprophyticus* on mecA-negatiivne ja tundlik ampitsilliini, amoksitsilliini ja piperatsilliini (koos beetalaktamaasi inhibiitoriga või ilma selleta) suhtes.

⁶ Tundlikkus ampitsilliini, amoksitsilliini ja piperatsilliini (koos beetalaktamaasi inhibiitoriga või ilma selleta) suhtes on tuletatav tundlikkusest ampitsilliini suhtes. Ampitsilliiniresistentsus esineb aeg-ajalt *E. faecalis*'el (kinnitada MIK-iga), kuid sageli *E. faecium*'il.

⁷ A-, B-, C- ja G-rühma streptokokkide tundlikkus penitsilliinide suhtes on tuletatav tundlikkusest bensüülpenitsilliini suhtes (muudel näidustustel peale meningiidi), välja arvatud fenoksümetüülpenitsilliin ja isoksazolüülpenitsilliinid B-rühma streptokokkide puhul.

⁸ Beetalaktaamsete resistentsusmehhanismide välistamiseks kasutatakse oksatsilliini 1 µg ketta difusiooni sõeltesti või bensüülpenitsilliini MIK-testi. Kui sõeltest on negatiivne (oksatsilliini inhibeeriv tsoon ≥ 20 mm või bensüülpenitsilliini MIK ≤ 0,06 mg/l), võib ilma edasise analüüsita teatada tundlikkusest kõigi beetalaktaamsete ainete suhtes, mille jaoks on olemas kliinilised piirväärtused, sealhulgas nende suhtes, millel puhul on toodud märkus, välja arvatud tsefakloor, millest tuleb teatada kui „tundlikust, suurenenud ekspositsioonist“ (I). Kui sõeltest on positiivne (oksatsilliini tsoon < 20 mm või bensüülpenitsilliini MIK > 0,06 mg/l), kui oksatsilliini 1 µg tsooni

läbimõõt on 9–19 mm, võib isolaate ilma täiendavate testideta tunnistada tundlikeks. Kui oksatsilliini 1 µg tsooni läbimõõt on <9 mm, tuleb läbi viia aine tundlikkuse test ja seda tõlgendada vastavalt murdepunktidele.

⁹ Tundlikkus on tuletatud tundlikkusest ampitsilliini suhtes (muudel näidustustel peale meningiidi).

¹⁰ Bensüülpenitsilliini (MIK või ketta difusioon) saab kasutada resistentsuse sõelumiseks beetalaktaamide suhtes streptokokkide *viridans*'i rühmas. Sõelumisel negatiivseks liigitatud isolaadid võivad olla tundlikud beetalaktaamsete ainete suhtes, mille kliinilised piirväärtused on loetletud (sealhulgas need, mille puhul on toodud märkus). Sõelumisel positiivseks liigitatud isolaate tuleb analüüsida tundlikkuse osas individuaalsete ainete või resistentsuse suhtes.

¹¹ Bensüülpenitsilliiniga sõelumisel negatiivsete isolaatide puhul (inhibeerimistsoon ≥ 18 mm või MIK $\leq 0,25$ mg/l) saab tundlikkuse tuletada bensüülpenitsilliinist või ampitsilliinist. Bensüülpenitsilliiniga sõelumisel positiivsete isolaatide puhul (inhibeerimistsoon ≥ 18 mm või MIK $\leq 0,25$ mg/l) tuletatakse tundlikkus ampitsilliinist.

¹² *K. kingae*'s on klavulaanhappe sisemine aktiivsus selline, et organismi inhibeerib 2 mg/l klavulaanhapet. Seetõttu ei saa anda piirväärtusi amoksitsilliini-klavulaanhappe kohta.

Resistentsuse levimus võib varieeruda geograafiliselt ja aja jooksul valitud liikide suhtes ja eriti raskete infektsioonide ravimisel on soovitatav järgida kohalikku informatsiooni resistentsuse kohta. Vajadusel tuleb küsida eksperdi 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 (metitsilliinile tundlik) [£]

Coagulase-negative staphylococci (metitsilliinile tundlik) [£]

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes ja teised beetahemolüütilised streptokokid

Streptococcus viridans grupp

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Actinobacillus actinomycetemcomitans

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae [§]

Pasteurella multocida

Anaeroobsed mikroorganismid

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Liigid, mille puhul võib tekkida omandatud resistentsus

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

Enterococcus faecium §

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Algselt resistentsed organismid

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Teised mikroorganismid

Chlamydia trachomatis

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

§ Loomulik vahepealne tundlikkus omandatud resistentsusmehhanismi puudumisel.

‡ Kõik metitsilliinile resistentsed stafülokokid on resistentsed amoksitsilliini/klavulaanhappe suhtes.

§ Kõik beetalaktamaaside poolt mitte vahendatud amoksitsilliiniresistentsusega liigid on resistentsed amoksitsilliini/klavulaanhappe suhtes

¹ *Streptococcus pneumoniae*, mis on resistentne penitsilliinile, ei tohi ravida amoksitsilliini/klavulaanhappe preparaadiga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

² Osades EL riikides on teatatud vähenenud tundlikkusega tüvesid esinemissagedusega üle 10%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Järgnevalt on toodud farmakokineetika tulemused uuringutest, kus amoksitsilliini/klavulaanhapet manustati tervetele vabatahtlikele annuses 500 mg/100 mg või 1000 mg/200 mg intravenoosse boolusena.

Keskmiised (± SD) farmakokineetilised parameetrid					
<i>Intravenoosne boolus</i>					
Manustatud annus	Amoksitsilliin				
	Annus	Keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis (mikrogrammi/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Eritumine uriiniga (%; 0...6 h)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
	Klavulaanhape				

AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoksitsillin, CA - klavulaanhape					

Jaotumine

Ligikaudu 25% kogu klavulaanhapest ja 18% kogu amoksitsilliinist seondub plasmavalkudega. Jaotusruumala on amoksitsilliinil 0,3...0,4 l/kg ja klavulaanhappel 0,2 l/kg.

Pärast intravenooset manustamist on nii amoksitsilliini kui ka klavulaanhapet leitud sapipõies, kõhupiirkonna kudedes, nahas, rasvkoos, lihaskudedes, sünoviaal- ja peritoneaalvedelikes, sapis ja mädas. Amoksitsilliin ei jaotu piisavalt tserebrospinaalvedelikkudeks.

Loomkatsetes ei ole kummagi komponendi suhtes viiteid olulisele ravimist pärit ainete koeretentsioonile. Sarnaselt enamikele penitsilliinidele on amoksitsilliin tuvastatav rinnapiimast. Rinnapiimas on ka klavulaanhapet minimaalsetes kogustes (vt lõik 4.6).

Biotransformatsioon

Amoksitsilliin eritub osaliselt uriiniga inaktiivse penitsillaanhappena kogustes, mis moodustavad algannusest 10...25%. Klavulaanhape metaboliseeritakse inimorganismis ulatuslikult ning väljutatakse uriini ja väljaheidetega ning väljahingatava õhuga süsinikdioksiidina.

Eritumine

Amoksitsilliini väljutatakse peamiselt neerude kaudu, klavulaanhape eritub nii renaalselt kui ka mitterenaalselt.

Amoksitsilliini/klavulaanhape keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel isikutel on ligikaudu üks tund ja keskmine kogukliirens umbes 25 l/tunnis. Ligikaudu 60...70% amoksitsilliinist ja ligikaudu 40...65% klavulaanhapest eritub muutumatul kujul uriiniga esimese 6 tunni jooksul pärast ühekordset 500/100 mg või ühekordset 1000/200 mg intravenooset boolust. Erinevates uuringutes on leitud, et uriiniga eritub 50...85% amoksitsilliinist ja 27...60% klavulaanhapest 24-tunnise perioodi jooksul. Klavulaanhape puhul eritub suurim kogus ravimist esimese 2 tunni jooksul pärast manustamist.

Probenetsiidi samaaegsel manustamisel amoksitsilliini eritumine viivitub, kuid klavulaanhape eritumine neerude kaudu ei muutu (vt lõik 4.5).

Vanus

Amoksitsilliini eliminatsiooni poolväärtusaeg on 3 kuu kuni 2 aasta vanustel ja suurematel lastel ning täiskasvanutel sarnane. Väga väikestele lastele (sh enneaegsed vastsündinud) ei tohi esimesel elunädalal manustada sagedamini kui kaks korda ööpäevas, sest renaalne eritumistee ei ole veel küps. Et eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega neerufunktsioon halvenenud, tuleb annuseid valida hoolikalt ning võib olla kasulik neerufunktsiooni jälgida.

Neerukahjustus

Amoksitsilliini/klavulaanhape kogukliirens seerumis langeb proportsionaalselt neerufunktsiooni halvenemisega. Ravimi kliirensi langus on rohkem väljendunud amoksitsilliini suhtes, sest suurem osa amoksitsilliinist väljutatakse neerude kaudu. Seetõttu tuleks neerupuudulikkuse korral vältida amoksitsilliini põhjendamatu kuhjumist, hoides klavulaanhape taseme piisava (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksapuudulikkuse korral tuleks ravimit kasutada ettevaatusega ning regulaarselt kontrollida maksafunktsiooni näitajaid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Amoksisilliini/klavulaanhappega tehtud kroonilise toksilisuse uuringud koertel näitasid maoärritust, oksendamist ning keele värvuse muutust.

Kartsinogeensuse uuringuid ei ole amoksisilliini/klavulaanhappe ega selle komponentidega tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puuduvad

6.2 Sobimatus

Amoksiklav'i ei tohi segada vereproduktide, valku sisaldavate lahustega (proteiinhüdrolüsaadid) ja i.v. rasvlahustega. Koosmanustamisel aminoglükosiididega ei tohi nimetatud antibiootikume segada samas süstlas, infusioonikotis või manustada sama süsteemi kaudu. Aminoglükosiidide toime võib inaktiveeruda.

Amoksiklav'i ei tohi segada glükoosi, dekstraane ja vesinikkarbonaati sisaldavate infusioonilahustega.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Süste-/infusioonilahuse pulber: 2 aastat.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud, vt tabel:

<i>Veenisisene infusioonilahus</i>	<i>Stabiilsusperiood temperatuuril 25 °C</i>	<i>Stabiilsusperiood temperatuuril 5 °C</i>
Süstevesi	4 tundi	8 tundi
Naatriumkloriidi i.v. lahus (0,9%)	4 tundi	8 tundi
I.v. Ringeri lahus	3 tundi	
Kaaliumkloriidi või naatriumkloriid lahus	3 tundi	

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/ lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Mitte lasta külmuda.

Lahustatud ja lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimused vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Amoksiklav'i süste-/infusioonilahuse pulber on pakendatud värvitust klaasist viaalidesse (tüüp II). Viaal on suletud bromobutüülkummist korki ja äratõmmatava korgiga. Viaalid on pakendatud karpi. 1, 5 ja 10 viaali karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla turul saadaval.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahuse valmistamine

Intravenoosne süstimine

Amoksiklav 1000 mg/ 200 mg viaal: valmislahuse saamiseks tuleb viaali sisu lahustada 20 ml-s süstevees.

Valmislahus on õrna õlgkollase värvusega.

Intravenoosne süstelahus tuleb manustada 20 minuti jooksul pärast valmistamist aeglaselt, vähemalt 3...4-minutilise süstena.

Kasutada tohib ainult selget lahust.

Intravenoosne infusioon

Amoksiklav 1000 mg/200 mg (lahustatuna 20 ml-s süstevees) lisatakse 100 ml-le infusioonilahusele.

Valmislahus on õrna õlgkollase värvusega.

Infundeeritakse vähemalt 30...40 minuti jooksul.

Säilitamiseks temperatuuril 5 °C tuleb Amoksiklav'i valmislahus lisada eeljahutatud infusioonikotti, mida võib 5 °C juures säilitada kuni 8 tundi. Edasi tuleb lahus manustada kohe, kui see on soojenenud ruumitemperatuurini.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.

Verovškova 57

SI-1000 Ljubljana

Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

149896

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.10.1996

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 5.02.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2024