

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amoksiklav, 400 mg/57 mg/5 ml suukaudse suspensiooni pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 ml suukaudset suspensiooni (1 mõõtsüstal) sisaldab 400 mg (80 mg/ml) amoksitsilliini (amoksitsilliintriühdraadina) ja 57 mg (11,4 mg/ml) klavulaanhapet (kaaliumklavulanaadina), suhtes 7:1.

INN. *Amoxicillinum, Acidum clavulanicum*

Teadaolevat toimet sisaldavad abiained

5 ml lahjendatud suukaudset suspensiooni sisaldab 16,64 mg aspartaami.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni pulber.
Valge kuni kollakasvalge 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):

- äge bakteriaalne sinusiit (adekvaatselt diagnoositud),
- äge keskkõrvapõletik,
- kroonilise bronhiidi ägenemine (adekvaatselt diagnoositud),
- keskkonnatekkene pneumoonia,
- tsüstiit,
- püelonefriit,
- naha ja pehmete kudede infektsioonid, eelkõige tselluliit, loomahammustused, hamba raske abstsess koos edasiareneva tselluliidiga,
- luude ja liigeste infektsioonid, eelkõige osteomüeliit.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

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 amoksitsilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni (nt suurema amoksitsilliini annusega ja/või teistsuguse amoksitsilliini/klavulaanhappe suhtega) kasutamist, (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Täiskasvanutele ja lastele kehakaaluga ≥ 40 kg annab Amoksiklav'i käesolev ravimvorm ööpäevase koguannuse 1750 mg amoksitsilliini/250 mg klavulaanhapet kaks korda päevas manustamisel ja 2625 mg amoksitsilliini/375 mg klavulaanhapet kolm korda päevas manustamisel, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitudele.

Lastele kehakaaluga < 40 kg annab Amoksiklav'i käesolev 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 amoksitsilliini/klavulaanhappe kombinatsiooni ravimvorm, et vältida klavulaanhappe liiga suurte ööpäevaste annuste manustamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

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).

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga > 40 kg

Seda suspensiooni ei soovitata üldiselt 40 kg või rohkem kaaluvatele täiskasvanutele ja lastele.

Soovitatavad 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 kehakaaluga < 40 kg

Laste ravimisel võib kasutada Amoksiklav'i tablette, suspensiooni või lastele mõeldud pulbrivormi kotikestes.

Soovitatavad annused:

- 25 mg/3,6 mg/kg/ööpäevas kuni 45 mg/6,4 mg/kg/ööpäevas, kaheks annuseks jaotatuna;
- kuni 70 mg/10 mg/kg/ööpäevas manustamist kaheks annuseks jaotatuna võib kaaluda mõnede infektsioonide puhul (nagu keskkõrvapõletik, sinusiit ja alumiste hingamisteede infektsioonid).

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

Puuduvad kliinilised andmed Amoksiklav'i suhtega 7:1 ravimvormide kasutamise kohta alla 2 kuu vanustel lastel. Seetõttu vastavad annustamissoovitused puuduvad.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada.

Neerukahjustus

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

Patsientidel, kelle kreatiini kliirens on alla 30 ml/min, ei soovitata kasutada Amoksiklav'i ravimvorme, mis sisaldavad amoksitsilliini/klavulaanhapet suhtes 7:1, sest puuduvad annuse korrigeerimise soovitusel.

Maksakahjustus

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

Manustamisviis

Amoksiklav on ette nähtud suukaudseks manustamiseks.

Manustada toidukorra alguses, et vähendada võimalikku seedetrakti poolset talumatust
Ravi võib alustada parenteraalselt vastavalt intravenoosse preparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet järgides ning jätkata suukaudse preparaadiga.

Raputada pulber ühtlaseks, lisada vett vastavalt juhiste, pöörata pudel ümber ja loksutada. Loksutada pudelit enne iga annuse manustamist (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi alustamist amoksitsilliini/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 võiv 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 amoksitsilliini/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 ainult amoksitsilliini kasutamisele vastavalt ametlikele juhistele.

Käesolev Amoksiklav'i preparaat ei sobi kasutamiseks juhul, kui esineb suur oht, et oletatavad patogeenid on vähenenud tundlikkusega või resistentsed beetalaktaamide suhtes, mida ei vahenda klavulaanhappe poolt inhibeerimise suhtes tundlikud beetalaktamaasid. Seda ravimit ei tohi kasutada penitsilliiniresistentse *S. pneumoniae* raviks.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või suurte annuste manustamise korral võivad tekkida krambid (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 kulgev mädavillilise generaliseerunud erüteemi teke võib viidata ägedale generaliseerunud eksantematoosile pustuloosile (vt lõik 4.8).

Sellisel juhul tuleb amoksitsilliin/klavulaanhape ära jätta ning amoksitsilliini igasugune edasine kasutamine on vastunäidustatud.

Amoksitsilliin/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 ilmuda 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 raske 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 amoksitsilliin/klavulaanhape 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 polüfuranoosidega 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.

Amoksiklav sisaldab aspartaami ja naatriumi

Aspartaam on fenüülalaniini allikas. See võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga patsientidele. Prekliinilised ja kliinilised andmed puuduvad, et hinnata aspartaami kasutamist alla 12 nädala vanustel imikutel.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 5 ml manustamiskõlblikuks muudetud suukaudses suspensioonis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

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 teatatud aktiivse metaboliidi mükofenoolhappe (MPA) annustamiseelse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra pärast ravi alustamist suukaudse amoksitsilliin/klavulaanhappega. Annustamiseelse sisalduse muutus ei pruugi täpselt näidata MPA üldise ekspositsiooni muutusi. Seetõttu ei ole siiriku funktsioonihäire kliiniliste ilmingute puudumisel mükofenolaatmofetiili annuse muutmist tavaliselt vajalik. Kombinatsioonravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on vajalik aga hoolikas kliiniline jälgimine.

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 inimestel 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 sagedasemad kõrvaltoimed on olnud kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine.

Järgnevalt on loetletud kliinilistes uuringutes ning turuletulekujärgselt kogutud kõrvaltoimed, mis on klassifitseeritud MedDRA organsüsteemi klasside järgi.

Kõrvaltoimete esinemissageduse 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)

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 Pöörduv hüperaktiivsus, krambid², aseptiline meningiit

Seedetrakti häired

Väga sage Kõhulahtisus

Sage Iiveldus³, oksendamine

Aeg-ajalt Seedehäired

Teadmata Antibiootikumidega seotud koliit⁴, karuskeel, hammaste värvuse muutus¹¹, ravimindutseeritud enterokoliidi sündroom, 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, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS), lineaarne IgA haigus

Neerude ja kuseteede häired

Teadmata Interstitsiaalne nefriit, kristalluuria⁸, kristalluuria (sh äge neerukahjustus)

¹ Vt lõik 4.4.

² Vt lõik 4.4.

³ Iiveldus on sagedamini seotud suuremate suukaudsete annustega. Seedetrakti reaktsioonide esinemisel saab neid vähendada, kui võtta amoksitsilliini/klavulaanhapet toidukorra alguses.

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.

¹¹ Väga harva on lastel kirjeldatud pindmist hammaste värvuse muutust. Hea suuhügieen võib aidata hammaste värvuse muutumist vältida, sest tavaliselt saab selle hammaste harjamisega eemaldada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise nähud ja sümptomid

Tekkida võivad seedetrakti sümptomid ning vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häired. Täheldatud on amoksitsilliinist tingitud kristalluriat, 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 intravenoossel 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 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.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Peamine amoksitsilliini tõhususe hindaja on minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist suurem aeg (T>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 ≤	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 <i>S. aureus</i> '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 -laktamaasi ja β -laktamaasi inhibiitori kombinatsioonide, isoksasolüülpenitsilliinide (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 tuletatud tundlikkusest bensüülpenitsilliini suhtes (muudel näidustustel peale meningiidi), välja arvatud fenoksümetüülpenitsilliin ja isoksasolüülpenitsilliinid B-rühma streptokokkide puhul.

⁸ Beetalaktaamsete resistentsusmehhanismide välistamiseks kasutatakse oksatsilliini 1 μ g ketta difusiooni sõeltesti või bensüülpenitsilliini MIK-testi. Kui sõeltest on negatiivne (oksatsilliini inhibeeriv tsoon ≥ 20 mm või bensüülpenitsilliini MIK $\leq 0,06$ 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 μ g tsooni läbimõõt on 9–19 mm, võib isolaate ilma täiendavate testideta tunnistada tundlikeks. Kui oksatsilliini 1 μ g 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

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

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

Chlamydomphila pneumoniae

Chlamydomphila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

\$ Loomulik vahepealne tundlikkus omandatud resistentsusmehhanismi puudumisel.

£ Kõik metitsilliinile resistentsed stafülokokid 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 langenud tundlikkusega tüvesid esinemissagedusega üle 10%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Amoksitsilliin ja klavulaanhape lahustuvad füsioloogilise pH-ga vesilahuses täielikult. Mõlemad komponendid imenduvad kiiresti ja hästi, kui neid manustatakse suu kaudu. Pärast suukaudset manustamist on amoksitsilliini ja klavulaanhappe biosaadavaus ligikaudu 70%. Mõlema komponendi plasmaprofiilid on sarnased ning aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max}) saabumiseni on mõlemal juhul ligikaudu üks tund.

Järgnevalt on toodud farmakokineetika tulemused uuringust, kus amoksitsilliini/klavulaanhapet (annuses 875 mg/125 mg tablettidega kaks korda ööpäevas) manustati tühja kõhuga tervetele vabatahtlikele.

Keskmised (\pm SD) farmakokineetika näitajad					
Manustatud toimeaine(d)	Annus	C_{max}	T_{max}^*	AUC _(0-24h)	T 1/2
	(mg)	(mikrogrammi/ml)	(h)	(mikrogrammi.h/ml)	(h)
Amoksitsilliin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,5 (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 * Keskmise (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 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, kõhu kudedes, nahas, rasvkoos, lihaskudedes, sünoviaal- ja peritoneaalvedelikes, sapis ja mädas. Amoksitsilliin ei jaotu piisavalt tserebrospinaalvedelikku.

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).

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

Biotransformatsioon

Amoksitsilliin eritub osaliselt uriiniga inaktiivse penitsillaanhappena kogustes, mis moodustavad algannusest kuni 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/klavulaanhappe keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel isikutel on ligikaudu üks tund ja keskmine kogukliirens ligikaudu 25 l/tunnis. Ligikaudu 60...70% amoksitsilliinist ja

40...65% klavulaanhapest väljutatakse muutumatul kujul uriiniga esimese 6 tunni jooksul pärast 250 mg/125 mg või 500 mg/125 mg amoksitsilliini/klavulaanhappe tablettide ühekordset manustamist. Erinevates uuringutes on leitud, et uriiniga eritub 24 tunni jooksul 50...85% amoksitsilliini ning 27...60% klavulaanhapet. Klavulaanhappe puhul eritub suurim kogus ravimist esimese 2 tunni jooksul pärast ravimi manustamist.

Probenetsiidi samaaegsel manustamisel amoksitsilliini eritumine viivitub, kuid klavulaanhappe 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 väikestel lastel (sh enneaegsed vastündinud) ei tohi esimesel elunädalal manustamise intervall olla suurem kui kaks korda ööpäevas, sest renaalne eritumistee ei ole veel küps. Et eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega neerufunktsioon langenud, tuleb annuseid valida hoolikalt ning võib olla kasulik neerufunktsiooni jälgida.

Sugu

Pärast amoksitsilliini/klavulaanhappe suukaudset manustamist tervetele meestele ja naistele ei olnud sool olulist mõju amoksitsilliini ega klavulaanhappe farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Amoksitsilliini/klavulaanhappe kogukliirens seerumis langeb proportsionaalselt neerufunktsiooni langusega. Ravimi kliirensi langus on rohkem väljendunud amoksitsilliini suhtes, sest suurem osa amoksitsilliinist väljutatakse neerude kaudu. Seetõttu tuleks neerupuudulikkuse korral vältida amoksitsilliini põhjendamatu kuhjumist, hoides klavulaanhappe 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.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kolloidne veevaba räni
Ksantaankummi
Maasika lõhnaaine
Krospovidoon
Aspartaam (E951)
Karmelloosnaatrium
Veevaba ränidioksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

36 kuud

Valmissuspensioon: 7 päeva

Pärast valmissuspensiooni valmistamist hoida külmkapis (temperatuuril 2...8 °C) ja kasutada 7 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Merevaigukollane pudel, mis sisaldab pulbrit 35 ml, 70 ml või 140 ml suukaudse suspensiooni valmistamiseks, suletud keeratava tihendiga korgiga (PP/PE) või lapsekindla kruvikorgiga (PP/PE) koos tihendusvoodriga, mis on pakendatud karpi. Siia juurde võib kuuluda mõõtesüstlal (PP/PE) või mõõtelusikas (PP).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Amoksiklav väljastatakse pulbrina, mis tuleb enne kasutamist veega lahustada.

Juhised suukaudse suspensiooni valmistamiseks:

Enne kasutamist kontrollida, kas kork on terve. Raputada pudelit, et pulber muutuks ühtlaseks. Täitke pudel vajaliku koguse veega. Sulgege pudel, pöörake see tagurpidi ja loksutage sisu põhjalikult. Hoidke pudelit püstises asendis, lisage vett täpselt märgini (mis on trükitud pudeli etiketile), pöörake pudel uuesti tagurpidi ja loksutage sisu põhjalikult. Ravimit ei tohi kasutada, kui enne manustamiskõlblikuks muutmist on pudelis näha pulbrikämpusid.

Amoksikav 35 ml suspensiooni valmistamine: raputage pudeli sisu (suukaudse lahuse pulber), lisage 34 ml vett ja loksutage korralikult.

Amoksikav 70 ml suspensiooni valmistamine: raputage pudeli sisu (suukaudse lahuse pulber), lisage 66 ml vett ja loksutage korralikult.

Amoksikav 140 ml suspensiooni valmistamine: raputage pudeli sisu (suukaudse lahuse pulber), lisage 132 ml vett ja loksutage korralikult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja vahu kadumist on kasutusvalmis suspensioon maasikalõhnaline ning valge või helekollase värvusega. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaati ei tohi kasutada, kui selle värvus pärast manustamiskõlblikuks muutmist erineb eespool kirjeldatust.

Enne iga annuse manustamist tuleb pudelit korralikult loksutada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

345401

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2024