

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amoksiklav, 875 mg/125 mg disperseeruv tablett

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Amoksiklav 875 mg/125 mg tablett sisaldab 875 mg amoksitsilliini (amoksitsilliintriühüdraadina) ja 125 mg klavulaanhapet (kaaliumklavulanaadina).

INN. *Amoxicillinum, acidum clavulanicum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Magusa apelsini maitse- ja lõhnaaine sisaldab sulfiit.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Disperseeruv tablett

Ovaalne, kollakaspruuni, laiguline, ligikaudu 13 x 25 mm suurusega tablett.

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 kopsupõletik,
- tsüstiit,
- püelonefriit,
- naha ja pehmete kudede infektsioonid, eelkõige tselluliit, loomahammustused ning hamba raske abstsess koos edasiareneva tselluliidiga,
- luude ja liigeste infektsioonid, eelkõige osteomüeliit.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annused on kogu tekstis väljendatud amoksitsilliini/klavulaanhappe sisaldusena.

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

Täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga ≥ 40 kg annab Amoksiklav'i käesolev ravimvorm kogu ööpäevase annuse 1750 mg amoksitsilliini/250 mg klavulaanhapet kaks korda ööpäevas manustamisel ning 2625 mg amoksitsilliini/375 mg klavulaanhapet kolm korda ööpäevas manustamisel, kui ravimit manustatakse allpool toodud juhiste kohaselt. Lastele kehakaaluga alla 40 kg annab Amoksiklav'i käesolev ravimvorm maksimaalse ööpäevase annuse 1000...2800 mg amoksitsilliini/143...400 mg klavulaanhapet ööpäevas, kui ravimit manustatakse nagu allpool soovitatud. Kui on vajalik suurem amoksitsilliini ööpäevane annus, soovitatakse valida mõni teine amoksitsilliini/klavulaanhappe preparaat, et ei manustataks liiga suurt klavulaanhappe ööpäevast annust (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
- Üks 875 mg / 125 mg annus kaks korda ööpäevas kõigil näidustustel.
- Suurem annus (eriti infektsioonide jaoks, nagu keskkõrvapõletik, sinusiit, alumiste hingamisteede infektsioonid ja kuseteede infektsioonid): 875 mg / 125 mg kolm korda ööpäevas.
-
- Lapsed kehakaaluga < 40 kg
- Lapsi võib ravida [amoksitsilliini-klavulaanhappe] tablettide, suspensiooni või kotikesse pakendatud lastele mõeldud ravimiga.
- - Annusevahemikus 25 mg / 3,6 mg/kg ööpäevas kuni 45 mg / 6,4 mg/kg ööpäevas manustada kahe võrdse annusena kaks korda ööpäevas.
- - Teatud infektsioonide (nt keskkõrvapõletik, sinusiit ja alumiste hingamisteede infektsioonid) tuleb annus kuni 70 mg / 10 mg/kg ööpäevas manustada kahe võrdse annusena.
-
- Alltoodud tabel näitab annust (mg/kg kehakaalu kohta) lastel, kes kaaluvad 25...40 kg ja võtavad ühe 875 mg / 125 mg tableti.
-

| Kehamass (kg) | 40 | 35 | 30 | 25 | Soovitatav üksikannus (mg/kg kehakaalu kohta) (vt ülal) |
|--|------|-----|------|-----|---|
| Amoksitsilliini (mg/kg kehakaalu kohta) annuse kohta (875 mg / 125 mg tablett) | 21,9 | 25 | 29,2 | 30 | 12,5...22,5 (kuni 35) |
| Klavulaanhapet (mg/kg kehakaalu kohta) annuse kohta (875 mg / 125 mg tablett) | 3,1 | 3,6 | 4,2 | 5,0 | 1,8...3,2 (kuni 5) |

-
- Lapsi, kes kaaluvad alla 25 kg, soovitatakse ravida amoksitsilliini / klavulaanhappe suspensiooniga või lastele mõeldud kotikesse pakendatud ravimiga.

Amoksitsilliini/klavulaanhappe (suhtes 7:1) ravimivormi annuste kohta üle 45 mg/6,4 mg/kg ööpäevas alla 2-aastastele lastele kliinilised andmed puuduvad.

Amoksitsilliini/klavulaanhappe (suhtes 7:1) ravimivormi suhtes puuduvad kliinilised andmed alla 2 kuu vanuste laste kohta. Sellele vanusrühmale ei saa annustamise soovitusi teha.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada.

Neerukahjustus

Annust ei tule kohandada, kui patsiendil kreatiniini kliirens (CrCl) on üle 30 ml/min..

Patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, ei soovitata Amoksiklav 875 mg/125 mg dispergeeruvaid tablette kasutada, sest soovitused annuse kohandamiseks puuduvad.

Maksakahjustus

Ravi tuleb teha ettevaatusega ning maksafunktsiooni jälgida regulaarselt (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Manustamisviis

Amoksiklav'i dispergeeruvaid tablette manustatakse suu kaudu.

Manustada toidukorra alguses, et vähendada võimalikku kõrvaltoimet seedetraktile.

Ravi võib alustada parenteraalselt (järgides i.v. preparaate ravimi omaduste kokkuvõtet) ning jätkata suukaudse preparaadiga.

Dispergeeruvad tabletid lahustatakse enne manustamist pooles klaasis vees.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, penitsilliinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Varasem raske kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (nt anafülaksia) mõne teise beetalaktaami (nt tsefalosporiini, karbapeneemi või monobaktaami) suhtes.
- Varasem amoksitsilliini/klavulaanhappega seotud ikteruse/maksakahjustuse teke (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 amoksitsilliini/klavulaanhappega ravi ära 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), tuleks kaaluda üleminekut amoksitsilliini/klavulaanhappe kasutamisel ainult amoksitsilliinile, järgides kohalikke ravijuhiseid.

Käesolev Amoksiklav'i preparaat ei sobi juhul, kui on suur võimalus, et arvatav haigustekitaja on vähenenud tundlikkusega või resistentne beetalaktaamide suhtes, mis ei ole seotud klavulaanhappe

poolt inhibeerimise suhtes tundlike beetalaktamaasidega. Seda ravimit ei tohi kasutada penitsilliinile resistentse *S. pneumoniae* ravis.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või ka 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 kasutamist seostatud leetritaolise lööbega.

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 tuleks 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 osadel juhtudel ei pruugi need ilmuda enne, kui ravist on möödunud mõned nädalad. Need muutused on tavaliselt pöörduvad. Maksa kõrvaltoimed võivad olla rasked ning äärmiselt harva on teatatud surmajuhtudest. Need on enamasti tekkinud patsientidel, kellel on raske põhihaigus või kes võtavad samaaegselt ravimeid, millel on tõenäoline kahjulik toime maksafunktsioonile (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 vajalik suukaudsete antikoagulantide annuseid muuta (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), seda eelkõige parenteraalse ravi korral. Amoksitsilliini suurte annuste manustamisel on soovitatav juua piisavalt vedelikku, et uriinieritus oleks hea ning väheneks seeläbi võimalus amoksitsilliiniga seotud kristalluuria tekkeks. Põiekateetri puhul tuleks selle läbitavust regulaarselt kontrollida (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

Amoksitsilliinravi ajal tuleks 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 vere punaliblede membraanidega, andes valepositiivse Coombsi testi.

Amoksitsilliini/klavulaanhapet saanud patsientidel on teatatud positiivsetest analüüsitulemustest, kui on kasutatud Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testi ning patsientidel on eelnevalt kindlaks tehtud, et *Aspergillus* infektsiooni ei ole. Teatatud on ristreaktsioonidest mitte-*Aspergillus* polüsahhariidide ning polüfuranooside vahel Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testis. Seetõttu tuleb amoksitsilliini/klavulaanhapet saanud patsientidel ilmnenud positiivset testitulemust tõlgendada ettevaatusega ning kinnitada mõne muu diagnostilise meetodiga.

Oluline teave Amoksiklav'i koostisosade kohta

Sulfitid võivad harva tekitada raskeid ülitundlikkusreaktsioone ja bronhospasmi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suukaudsed antikoagulandid

Suukaudseid antikoagulante ja penitsilliinantibiootikume on praktikas laialt kasutatud ning koostoimeid ei ole teatatud. Kirjandusest on siiski teada rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) tõusu juhte, kui patsiendid jätkasid atsenokumarooli või varfariini võtmist ning said lisaks ravikuuri amoksitsilliiniga. Kui neid ravimeid on vaja koos kasutada, tuleb hoolikalt jälgida protrombiini aega või INRi kui amoksitsilliini lisatakse või ära jäetakse. Peale selle võib olla vajalik suukaudsete antikoagulantide annuseid muuta (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 sekretsiooni neerutorukestes. Võtmisel koos probenetsiidiga võib põhjustada amoksitsilliini (mitte aga 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 amoksitsilliini/klavulaanhappega. Annustamiseelse sisalduse muutus ei pruugi täpselt näidata MPA üldise eksoptsiooni muutusi. Seetõttu ei ole siiriku funktsioonihäire kliiniliste ilmingute puudumisel mükofenolaatmofetiili annuse muutmine tavaliselt vajalik. Kombinatsioonravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on aga vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

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. Siiski näitas üks uuring naistel, kellel lootekest rebenes enneaegselt, et profülaktilist ravi

amoksitsilliini/klavulaanhappega võib seostada nekrotiseeriva enterokoliidi tekkeohu suurenemisega vastsündinutel. Raseduse ajal ei ole soovitatav ravimit võtta, kui see ei ole arsti hinnangul hädavajalik.

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 turuletulekujärgelt kogutud kõrvaltoimed, mis on klassifitseeritud MedDRA organsüsteemi klasside järgi.

Kõrvaltoimete esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgimist terminoloogiat.

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, 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 (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.

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 nähud ja sümptomid

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

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või suurte annuste manustamisel võivad tekkida krambid.

On teateid, et amoksitsilliin võib sadeneda põiekatetri seintele, seda eelkõige suurte annuste intravenoosel manustamisel. Seetõttu tuleb põiekatetri 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 lüüis ja surm.

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

Klavulaanhape on penitsilliinile 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:

- inaktivatsioon 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 bakteri resistentsust, seda eelkõige gramnegatiivsete bakterite puhul.

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 *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, 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 olemasolu konkreetse liigi osas võib varieeruda, sõltuvalt geograafilisest asukohast ja ajast. Juhinduda tuleks kohalikest resistentsust käsitlevatest andmetest, seda eriti raskete

infektsioonide ravimisel. Vajadusel tuleb konsulteerida ekspertidega, kui kohalik resistentsuse olukord on selline, et ravimi mõju on vähemalt teatud infektsioonitüüpide puhul küsitav.

Enamasti tundlikud liigid

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (metitsilliinile tundlikud) £

Koagulaasnegatiivsed stafülokokid (metitsilliinile tundlikud) £

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes ja teised beetahemolüütilised streptokokid

Streptococcus viridans rühm

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

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila 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 resistentsus penitsilliinile, ei tohi ravida amoksitsilliini/klavulaanhappe preparaadiga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

² Osades EL riikides on teatatud langenud tundlikkusega tüvesid sagedusega 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 maksimaalne plasmakontsentratsioon (T_{max}) on mõlemal juhul ligikaudu üks tund.

Järgnevalt on toodud farmakokineetika tulemused uuringust, kus amoksitsilliini/klavulaanhapet (875 mg/125 mg tabletid kaks korda päevas) 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 puhul saavutatud amoksitsilliini ja klavulaanhappe sisaldused seerumis on sarnased kui neid ravimeid manustada samaväärsetes suukaudsetes annustes 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, rasvkoes, lihaskudedes, sünoviaal- ja peritoneaalvedelikes, sapis ja mädas. Liikvorisse ei jõua piisav kogus amoksitsilliini.

Loomkatsetes ei ole kummagi komponendi suhtes viiteid olulisele ravimist pärit ainete koeretentsioonile. Sarnaselt enamikele penitsilliinidele on amoksitsilliin tuvastatav rinnapiimast. Ka klavulaanhappe jääke on tuvastatud rinnapiimast (vt lõik 4.6).

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Amoksisilliini/klavulaanhape keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel isikutel on ligikaudu üks tund ning keskmine kogukliirens ligikaudu 25 l/h. Ligikaudu 60...70% amoksisilliinist ja 40...65% klavulaanhapest väljutatakse muutumatul kujul uriiniga esimese 6 tunni jooksul pärast 250 mg/125 mg või 500 mg/125 mg amoksisilliini/klavulaanhape tablettide ühekordset manustamist. Erinevates uuringutes on leitud, et uriiniga väljub 24 tunni jooksul 50...85% amoksisilliini ning 27...60% klavulaanhapet. Klavulaanhape puhul eritub suurim kogus ravimist esimese 2 tunni jooksul pärast ravimi manustamist.

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

Vanus

Amoksisilliini 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 amoksisilliini/klavulaanhape suukaudset manustamist tervetele meestele ja naistele ei olnud sool olulist mõju amoksisilliini ega klavulaanhape farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Amoksisilliini/klavulaanhape kogukliirens seerumis langeb proportsionaalselt neerufunktsiooni langusega. Ravimi kliirensi langus on rohkem väljendunud amoksisilliini suhtes, sest suurem osa amoksisilliinist väljutatakse neerude kaudu. Seetõttu tuleks neerupuudulikkuse korral vältida amoksisilliini 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/klavulaanhapega tehtud kroonilise toksilisuse uuringud koertel näitasid maoärritust, oksendamist ning keele värvuse muutust.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Krospovidoon

Sukraloos

Magneesiumstearaat

Ränidioksiid

Kollane raudoksiid

Ränistatud mikrokristalne tselluloos (mikrokristalne tselluloos ja ränidioksiid)

Magusa apelsini maitse (sisaldab propüleenglükooli, naatriumi, sulfiteid (SO₂-na))

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al/Al-fooliumblister, mis on pakendatud karpi. Karbis on 10 tabletti (5x2) või 14 tabletti (7x2).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

521706

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.08.2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.06.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2023