RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Augmentin, 1000 mg/200 mg süste- või infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal või pudel sisaldab amoksitsilliinnaatriumi koguses, mis on võrdne 1000 mg amoksitsilliiniga ja kaaliumklavulanaati, mis on võrdne 200 mg klavulaanhappega.

INN. *Amoxicillinum, Acidum clavulanicum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahuse pulber.
Viaalid või pudelid, mis sisaldavad valget kuni valkjat värvi steriilset pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Amoksitsilliini ja klavulaanhappe kombinatsioon on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1):
- Raskekujulised kõrva-, nina- ja kurguinfektsioonid (nagu mastoidiit, peritonsillaarsed infektsioonid, epiglotiit ja sinusiit, kui kaasnevad rasked süsteemsed sümptomid)
- Kroonilise bronhiidi ägenemine (adekvaatselt diagnoositud)
- Olmetekkene pneumoonia
- Tsüstiit
- Püelonefriit
- Naha ja pehmete kudede infektsioonid, nt tselluliit, loomahammustused, raskekujuline hambaabstsess koos leviva tselluliidiga
- Luu- ja liigeseinfektsioonid, eriti osteomüeliit
- Intraabdominaalsed infektsioonid
- Naiste genitaaltrakti infektsioonid.

Suurte kirurgiliste protseduuridega seotud infektsioonide profülaktika täiskasvanutel, mis hõlmab:
- seedetrakti
- vaagnaõõne
- pea- ja kaelapiirkonna
- sapiteede operatsioone.

Antibakteriaalsete ainete 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.

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

- Arvatavad patogeenid ja nende tõenäoline tundlikkus antibakteriaalsete ravimite suhtes (vt lõik 4.4).
- Infektsiooni raskus ja lokalisatsioon.
- Patsiendi vanus, kehakaal ja neerufunktsioon, nagu on toodud allpool.

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

See Augmentin'i süste- või infusioonilahuse pulber annab ööpäevase koguannuse 3000 mg amoksitsilliini ja 600 mg klavulaanhapet, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitustele. Kui vajalikuks osutub amoksitsilliini suurema ööpäevase annuse kasutamine, on soovitatav valida Augmentin'i alternatiivne intravenoosne ravimvorm, et vältida klavulaanhappe asjatult suurte ööpäevaste annuste manustamist.

Ravi kestuse määrab patsiendi ravivastus. Mõned infektsioonid (nt osteomüeliit) vajavad pikemaajalist ravi. Ravi ei tohi kesta üle 14 päeva ilma, et ravi vajadust oleks uuesti hinnatud (pikaajalise ravi kohta vt lõik 4.4).

Amoksitsillini/klavulaanhappe manustamissageduse osas tuleb järgida kohalikke juhiseid.

<u>Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg</u>
Lõigus 4.1 loetletud infektsioonide raviks: 1000 mg/200 mg iga 8 tunni järel

Profülaktikaks kirurgiliste protseduuride korral	Protseduuride korral, mille kestus on alla 1 tunni, on Augmentin'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 Augmentin'i alternatiivseid intravenoosseid ravimvorme). Protseduuride korral, mis kestavad üle 1 tunni, on Augmentin'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. Kui operatsiooni ajal esinevad selged kliinilised infektsiooninähud, tuleb operatsioonijärgselt läbi viia tavaline intravenoosne või suukaudne ravikuur.

<u>Lapsed kehakaaluga < 40 kg</u>
Soovitatavad annused:
- *Lapsed vanuses 3 kuud ja vanemad:* 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.

<u>Eakad</u>
Annuse kohandamine ei ole vajalik.

<u>Neerukahjustus</u>
Annuse korrigeerimine põhineb amoksitsilliini maksimaalsel soovitataval sisaldusel.
Annust ei ole vaja muuta patsientidel, kelle 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 pluss 500 mg/100 mg dialüüsi lõpus (kuna nii amoksitsilliini 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 pluss 12,5 mg/2,5 mg kg kohta dialüüsi lõpus (kuna nii amoksitsilliini kui klavulaanhappe kontsentratsioon seerumis väheneb).

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

Manustamisviis
Augmentin on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks.

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

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

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete, penitsilliinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

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

Anamneesis amoksitsilliini/klavulaanhappe manustamisest tingitud ikterus/maksakahjustus (vt lõik 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Penitsilliinravi saavatel patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (anafülaktoidseid reaktsioone). Need reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega isikutel, kellel on anamneesis ülitundlikkus penitsilliini suhtes või atoopilistel isikutel. Allergilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravi amoksitsilliini/klavulaanhappega lõpetada ja alustada sobivat alternatiivset ravi.

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

See Augmentin'i ravimvorm ei pruugi sobida kasutamiseks juhul, kui esineb suur oht, et oletatavad patogeenid on resistentsed beetalaktaam antibiootikumide suhtes, mida ei vahenda klavulaanhappe poolt inhibeerimise suhtes tundlikud beetalaktamaasid. Kuna puuduvad spetsiifilised andmed T>MIK kohta ja andmed võrreldavate suukaudsete ravimvormide kohta on piiripealsed, ei pruugi see ravimvorm (ilma täiendava amoksitsillinita) sobida penitsilliin-resistentse *S. pneumoniae* raviks.

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

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

Allopurinooli kasutamisel koos amoksitsilliiniga võib suureneda allergiliste nahareaktsioonide tekke tõenäosus.

Pikaajaline ravi võib mõnikord viia mittetundlike mikroorganismide vohamiseni.

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

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

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

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

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

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

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

Vähenenud uriinieritusega patsientidel on väga harva täheldatud kristalluuriat, peamiselt parenteraalse ravi korral. Amoksitsilliini suurte annuste manustamise ajal on soovitatav tarbida piisavalt vedelikku

ja tagada piisav uriinieritus, et vähendada amoksitsilliiniga seotud kristalluuria tekkevõimalust. Põiekateetriga patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida kateetri läbitavust (vt lõik 4.9).

Amoksitsilliinravi ajal tuleb uriini glükoosisisalduse määramiseks kasutada ensümaatilisi glükoosoksüdaasi meetodeid, sest mitte-ensümaatiliste meetodite kasutamisel võidakse saada valepositiivsed tulemused.

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

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

See ravim sisaldab 62,9 mg (2,7 mmol) naatriumi viaali kohta. Sellega tuleb arvestada patsientide puhul, kes on kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil.

See ravim sisaldab 39,3 mg (1,0 mmol) kaaliumi viaali kohta. Sellega tuleb arvestada patsientide puhul, kellel esineb neerufunktsiooni langus või kes on kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Metotreksaat
Penitsilliinid võivad vähendada metotreksaadi eritumist, mille tagajärjel võib suureneda toksilisus.

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus
Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Piiratud andmed, mis on saadud

amoksitsilliini/klavulaanhappe kasutamisel raseduse ajal inimestel, ei näita suurenenud riski kaasasündinud väärarengute tekkeks. Ühes uuringus naistel, kellel tekkis lootekesta enneaegne rebend, kirjeldati, 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 vajalikuks peab.

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski võivad tekkida kõrvaltoimed (nt allergilised reaktsioonid, pearinglus, krambid), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine.

Järgnevalt on loetletud Augmentin'i kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt kirjeldatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klasside järgi.

Kõrvaltoimete klassifitseerimiseks on kasutatud järgmisi termineid.
Väga sage (≥1/10)
Sage (≥1/100 kuni <1/10)
Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)
Harv (≥1/10000 kuni <1/1000)
Väga harv (<1/10000)
Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Mukokutaanne kandidiaas	Sage
Mittetundlike mikroorganismide vohamine	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Pöörduv leukopeenia (sh neutropeenia)	Harv
Trombotsütopeenia	Harv
Pöörduv agranulotsütoos	Teadmata
Hemolüütiline aneemia	Teadmata
Veritsusaja ja protrombiiniaja pikenemine[1]	Teadmata
Immuunsüsteemi häired[10]	
Angioneurootiline turse	Teadmata
Anafülaksia	Teadmata
Seerumtõve sarnane sündroom	Teadmata
Ülitundlikkusest põhjustatud vaskuliit	Teadmata
Närvisüsteemi häired	
Pearinglus	Aeg-ajalt
Peavalu	Aeg-ajalt
Krambid[2]	Teadmata
Aseptiline meningiit	Teadmata

Vaskulaarsed häired	
Tromboflebiit[3]	Harv
Seedetrakti häired	
Kõhulahtisus	Sage
Iiveldus	Aeg-ajalt
Oksendamine	Aeg-ajalt
Seedehäire	Aeg-ajalt
Antibiootikumidega seotud koliit[4]	Teadmata
Maksa ja sapiteede häired	
AST ja/või ALT aktiivsuse suurenemine[5]	Aeg-ajalt
Hepatiit[6]	Teadmata
Kolestaatiline ikterus[6]	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused [7]	
Nahalööve	Aeg-ajalt
Sügelus	Aeg-ajalt
Urtikaaria	Aeg-ajalt
Multiformne erüteem	Harv
Stevensi-Johnsoni sündroom	Teadmata
Toksiline epidermaalnekrolüüs	Teadmata
Villiline eksfoliatiivne dermatiit	Teadmata
Äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)[9]	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired	
Interstitsiaalne nefriit	Teadmata
Kristalluuria[8]	Teadmata

[1] Vt lõik 4.4.
[2] Vt lõik 4.4.
[3] Süstekohas.
[4] Kaasa arvatud pseudomembranoosne koliit ja hemorraagiline koliit (vt lõik 4.4).
[5] AST ja/või ALT aktiivsuse mõõdukat suurenemist on täheldatud beetalaktaam antibiootikumidega ravitud patsientidel, kuid nende leidude tähtsus on teadmata.
[6] Neid kõrvaltoimeid on täheldatud teiste penitsilliinide ja tsefalosporiinide puhul (vt lõik 4.4).
[7] Mis tahes ülitundlikkusest tingitud dermatiidi tekkimisel tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.4).
[8] Vt lõik 4.9.
[9] Vt lõik 4.4.
[10] Vt lõigud 4.3 ja 4.4.

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

4.9 Üleannustamine

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

Neerufunktsiooni häirega või suuri annuseid saavatel patsientidel võivad tekkida krambid.

Kirjeldatud on amoksitsilliini sadestumist põiekateetrites, peamiselt pärast suurte annuste veenisisest manustamist. Regulaarselt tuleb kontrollida kateetri läbitavust (vt lõik 4.4).

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

Amoksitsilliin/klavulaanhape on vereringest eemaldatavad hemodialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism
Amoksitsilliin on poolsünteetiline penitsilliin (beetalaktaam antibiootikum), mis inhibeerib ühte või enamat ensüümi (sageli nimetatakse penitsilliini siduvateks valkudeks, PBP'd, inglise k. *penicillin-binding proteins*) bakteriaalse peptidoglükaani biosünteesi rajas, mis on bakteri rakuseina lahutamatu strukturaalne komponent. Peptidoglükaani sünteesi inhibeerimine viib rakuseina nõrgenemiseni, millele tavaliselt järgneb raku lüüs ja surm.

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

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

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe
Amoksitsilliini efektiivsust põhiliselt määravaks teguriks loetakse aega üle minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (T>MIK).

Resistentsusmehhanismid
Kaks põhilist resistentsusmehhanismi amoksitsilliini/klavulaanhappe suhtes on:
- Inaktiveerimine nende bakteriaalsete beetalaktamaaside poolt, mida ei inhibeeri klavulaanhape, sealhulgas klassid B, C ja D.
- Penitsilliini siduvate valkude muutus, mis vähendavad antibakteriaalse aine afiinsust sihtmärgi suhtes.

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

Murdepunktid
Amoksitsilliini/klavulaanhappe MIK murdepunktid, mis on määratud Euroopa Komisjoni poolt antibakteriaalse tundlikkuse testimise kohta (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST).

Mikroorganism	Tundlikkuse murdepunktid (mikrogrammi/ml)		
	Tundlik	Vahepealne	Resistentne
Haemophilus influenzae[1]	≤ 1	-	> 1
Moraxella catarrhalis[1]	≤ 1	-	> 1
Staphylococcus aureus[2]	≤ 2	-	> 2
Koagulaasnegatiivsed stafülokokid[2]	≤ 0,25		> 0,25

Enterococcus[1]	≤ 4	8	> 8
Streptococcus A, B, C, G[5]	≤ 0,25	-	> 0,25
Streptococcus pneumoniae[3]	≤ 0,5	1...2	> 2
Enterobacteriaceae[1,4]	-	-	> 8
Gramnegatiivsed anaeroobid[1]	≤ 4	8	> 8
Grampositiivsed anaeroobid[1]	≤ 4	8	> 8
Liigiga mitte seotud murdepunktid[1]	≤ 2	4...8	> 8

[1] Kirjeldatud väärtused on amoksitsilliini kontsentratsioonide kohta. Tundlikkuse testimise eesmärkidel fikseeritakse klavulaanhappe kontsentratsioon väärtusele 2 mg/l.
[2] Kirjeldatud väärtused on oksatsilliini kontsentratsioonid.
[3] Tabelis toodud murdepunkti väärtused põhinevad ampitsilliini murdepunktidel.
[4] Resistentsuse murdepunkt R>8 mg/l tagab selle, et kõik resistentsusmehhanismidega isolaadid loetakse resistentseteks.
[5] Tabelis toodud murdepunkti väärtused põhinevad bensüülpenitsilliini murdepunktidel.

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

Sageli tundlikud liigid

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid
Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
*Staphylococcus aureus (*metitsilliin-tundlik)£
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 probleemiks olla omandatud resistentsus

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid
Enterococcus faecium $

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis

Proteus vulgaris
Algselt resistentsed mikroorganismid
Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid *Acinetobacter* sp. *Citrobacter freundii* *Enterobacter* sp. *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia* spp. *Pseudomonas* sp. *Serratia* sp. *Stenotrophomonas maltophilia* Muud mikroorganismid *Chlamydia trachomatis* *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*
$ Loomulik vahepealne tundlikkus omandatud resistentsusmehhanismi puudumisel. £ Kõik metitsilliin-resistentsed stafülokokid on resistentsed amoksitsilliini/klavulaanhappe suhtes § Kõik beetalaktamaaside poolt mitte vahendatud amoksitsilliinresistentsusega liigid on resistentsed amoksitsilliini/klavulaanhappe suhtes [1] See amoksitsilliini/klavulaanhappe ravimvorm ei pruugi sobida penitsilliin-resistentse *Streptococcus pneumoniae* raviks (vt lõigud 4.2 ja 4.4). [2] Vähenenud tundlikkusega liike on kirjeldatud mõnedes Euroopa Liidu riikides esinemissagedusega üle 10%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Keskmised (± SD) farmakokineetilised parameetrid

Intravenoosne boolussüst

Manustatud annus	Amoksitsilliin				
	Annus	Keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis (µg/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 – amoksitsilliin, CA – klavulaanhape

Jaotumine
Ligikaudu 25% kogu plasmas leiduvast klavulaanhappest ja 18% kogu plasmas leiduvast amoksitsilliinist on seotud valkudega. Jaotusruumala on ligikaudu 0,3...0,4 l/kg amoksitsilliini ja ligikaudu 0,2 l/kg klavulaanhappe puhul.

Pärast veenisisest manustamist on nii amoksitsilliini kui klavulaanhapet leitud sapipõies, kõhukudedes, nahas, rasv- ja lihaskoes, sünoviaal- ja peritoneaalvedelikus, sapis ja mädas. Amoksitsilliin ei jaotu piisavalt tserebrospinaalvedelikku.

Loomakatsetest ei ole saadud tõendeid kummagi komponendiga seotud materjali olulisest peetumisest kudedes. Nagu enamik penitsilliine, eritub ka amoksitsilliin rinnapiima. Rinnapiimas on leitav ka klavulaanhapet minimaalsetes kogustes (vt lõik 4.6).

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

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

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

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

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

Neerukahjustus
Amoksitsilliini/klavulaanhappe kogukliirens seerumis väheneb proportsionaalselt neerufunktsiooni langusega. Ravimi kliirensi vähenemine on enam väljendunud amoksitsilliini kui klavulaanhappe puhul, kuna suurem osa amoksitsilliinist eritub renaalsel teel. Annused neerukahjustuse korral peavad seetõttu ära hoidma amoksitsilliini liigse kuhjumise, säilitades samal ajal klavulaanhappe piisava sisalduse (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus
Maksakahjustusega patsientide puhul tuleb ravimit annustada ettevaatlikult ning jälgida regulaarselt maksafunktsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Augmentin'i või selle komponentidega ei ole kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puudub.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.
AUGMENTIN`i ei tohi segada vereproduktide, teiste valku sisaldavate lahustega (nagu proteiinhüdrolüsaadid) või i.v. rasvlahustega. Koosmanustamisel aminoglükosiididega ei tohi nimetatud antibiootikume segada samas süstlas, infusioonikotis või manustada sama süsteemi kaudu, kuna aminoglükosiidide toime võib nendel tingimustel inaktiveeruda.

AUGMENTIN`i lahuseid ei tohi segada glükoosi, dekstraane või vesinikkarbonaati sisaldavate infusioonilahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Pulber viaalis
2 aastat.

Lahustatud viaalid (intravenoosseks süsteks või enne infusioonilahuseks lahjendamist)
Ravimi valmislahus (1 viaal lahustatud 20 ml süsteveega) tuleb kasutada või lahjendada koheselt, 20 minuti jooksul.

Lahjendatud intravenoosseks infusiooniks
Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 2...3 tunni jooksul temperatuuril kuni 25°C või 8 tunni jooksul temperatuuril kuni 5°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahustatud ja lahjendatud lahus (1 viaali sisu minimaalselt 100 ml infusioonilahuses) kohe ära kasutada.

Amoksitsilliini/klavulaanhappe infusiooni võib läbi viia mitme erineva infusioonilahusega. Vajalik kontsentratsioon on stabiilne temperatuuril 5° C ja toatemperatuuril 25° C allpool antud infusioonilahuste ruumala korral. Kui kuivaine lahustatakse ja hoitakse toatemperatuuril (25° C), peab infusioon olema lõpule viidud tabelis näidatud aja jooksul.

Veeniinfusioon	Stabiilsus 25 °C juures
Süstevesi	3 tundi
Naatriumkloriidi 0,9% infusioonilahus (9 mg/ml)	3 tundi
Ringerilahus	2 tundi
Ringerlaktaadi (Hartmanni) lahus	2 tundi

Kaaliumkloriidi 0,3% ja naatriumkloriidi 0,9% infusioonilahus (3 mg/ml ja 9 mg/ml)	2 tundi

Säilitamiseks temperatuuril 5°C võib AUGMENTIN'i intravenoosse valmislahuse lisada kas süstevett või naatriumkloriidi (0,9%) sisaldavasse eeljahutatud infusioonikotti, mida võib säilitada kuni 8 tundi. Edasi tuleb lahus manustada kohe, kui see on soojenenud toatemperatuurini.

AUGMENTIN'i infusioonilahuse stabiilsus sõltub kontsentratsioonist. Kui tuleb valmistada suurema kontsentratsiooniga lahus, tuleb lahuse stabiilsus määrata eraldi.

AUGMENTIN on vähem stabiilne glükoosi, dekstraani või bikarbonaate sisaldavates infusioonilahustes. Amoksitsilliini/klavulaanhappe lahustatud kuivaine lahused võib manustada infusioonisüsteemi kaudu 3…4 min jooksul.
Kasutamata jäänud antibiootikumi kogused tuleb minema visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvast klaasist 25 ml viaalid või 50 ml pudelid (tüüp I või III klaas), mis on suletud klorobutüülkummist korgiga ja turvarõngaga.
Pakendi suurused 1, 5, 10, 25, või 100 viaali.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb minema visata.
Lahustamine/lahjendamine peab toimuma aseptilistes tingimustes. Lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Kasutada tohib ainult lahust, mis on selge ja milles ei ole võõrosakesi.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

<u>Intravenoosse süstelahuse valmistamine</u>
Süstevesi on tavaline lahusti. AUGMENTIN 1000/200 mg pulber tuleb lahustada 20 ml lahustis. See annab ligikaudu 20,9 ml lahust ühekordseks manustamiseks. Lahustamise ajal võib, kuid ei pruugi tekkida lahuse mööduv värvumine roosaks. Valmislahused on tavaliselt värvitud või kollast värvi.

AUGMENTIN tuleb manustada 20 minuti jooksul pärast lahustamist.

<u>Intravenoosse infusioonilahuse valmistamine</u>
AUGMENTIN'i viaalid ei sobi korduvaks kasutamiseks.

AUGMENTIN tuleb lahustada nii, nagu on kirjeldatud süstelahuse puhul. Saadud lahusele tuleb kohe lisada 100 ml infusioonilahust, kasutades minikotti või büretti.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SmithKline Beecham Ltd,

980 Great West Road,
Brentford,
Middlesex TW8 9GS,
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

241698

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.12.1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.11.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2015