RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Augmentin, 500 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab amoksitsilliintrihüdraati koguses, mis on võrdne 500 mg amoksitsilliiniga ja kaaliumklavulanaati, mis on võrdne 125 mg klavulaanhappega

INN. *Amoxicillinum, Acidum clavulanicum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.
Valged kuni valkjat värvi ovaalse kujuga tabletid, mille ühel küljel on märge „AC“ ja poolitusjoon. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Amoksitsilliini ja klavulaanhappe kombinatsioon on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1):
- Äge bakteriaalne sinusiit (adekvaatselt diagnoositud)
- Äge keskkõrvapõletik
- Kroonilise bronhiidi ägenemine (adekvaatselt diagnoositud)
- Olmetekkene pneumoonia
- Tsüstiit
- Püelonefriit
- Naha ja pehmete kudede infektsioonid, nt tselluliit, loomahammustused, raskekujuline hambaabstsess koos leviva tselluliidiga
- Luu- ja liigeseinfektsioonid, eriti osteomüeliit.

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).

Täiskasvanutele ja lastele kehakaaluga ≥ 40 kg annab Augmentin'i käesolev ravimvorm ööpäevase koguannuse 1500 mg amoksitsilliini/375 mg klavulaanhapet, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitustele. Lastele kehakaaluga < 40 kg annab Augmentin'i käesolev ravimvorm maksimaalse ööpäevase annuse 2400 mg amoksitsilliini/600 mg klavulaanhapet, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitustele. Kui vajalikuks osutub amoksitsilliini suurema ööpäevase annuse kasutamine, on soovitatav valida mõni teine Augmentin'i ravimvorm, et vältida klavulaanhappe asjatult suurte ööpäevaste annuste manustamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

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

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg
Üks 500 mg/125 mg tablett kolm korda ööpäevas.

Lapsed kehakaaluga < 40 kg
20 mg/5 mg/kg ööpäevas kuni 60 mg/15 mg/kg ööpäevas, jagatuna kolmeks annuseks.

Laste ravimisel võib kasutada Augmentin'i tablette, suspensiooni või laste jaoks ette nähtud kotikesi.

Kuna tablette ei saa osadeks jagada, ei tohi alla 25 kg kaaluvaid lapsi Augmentin'i tablettidega ravida.

Alltoodud tabel näitab saadud annust (mg/kg kehakaalu kohta) lastel kehakaaluga 25...40 kg pärast 500 mg/125 mg tableti ühekordset manustamist.

Kehakaal [kg]	40	35	30	25	Soovitatav ühekordne annus [mg/kg] (vt eespool)
Amoksitsilliini [mg/kg] ühekordse annuse kohta (1 õhukese polümeerikattega tablett)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67...20
Klavulaanhapet [mg/kg] ühekordse annuse kohta (1 õhukese polümeerikattega tablett)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67...5

6 aasta vanuste ja nooremate või alla 25 kg kaaluvate patsientide ravis tuleb eelistatult kasutada Augmentin'i suspensiooni või laste jaoks ette nähtud kotikesi.

Puuduvad kliinilised andmed Augmentin'i 4:1 ravimvormide 40 mg/10 mg/kg ööpäevas ületavate annuste kasutamise kohta alla 2 aasta vanustel lastel.

Eakad
Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neerukahjustus
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	500 mg/125 mg kaks korda ööpäevas
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg üks kord ööpäevas
Hemodialüüs	500 mg/125 mg iga 24 tunni järel pluss 500 mg/125 mg dialüüsi ajal, mida korratakse dialüüsi lõpus (kuna nii amoksitsilliini kui klavulaanhappe kontsentratsioon seerumis väheneb)

Lapsed kehakaaluga < 40 kg

CrCl: 10...30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg kaks korda ööpäevas (maksimaalselt 500 mg/125 mg kaks korda ööpäevas).
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg ühekordse ööpäevase annusena (maksimaalselt 500 mg/125 mg).
Hemodialüüs	15 mg/3,75 mg/kg üks kord ööpäevas. Enne hemodialüüsi 15 mg/3,75 mg/kg. Et taastada tsirkuleeriva ravimi tase, manustatakse 15 mg/3,75 mg/kg pärast hemodialüüsi.

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

Manustamisviis
Augmentin on ette nähtud suukaudseks manustamiseks.

Manustada toidukorra alguses, et vähendada võimalikke seedetrakti talumatuse nähte ja optimeerida amoksitsilliini/klavulaanhappe imendumist.

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete, penitsilliinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete 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 sobi kasutamiseks juhul, kui esineb suur oht, et oletatavatel patogeenidel on vähenenud tundlikkus või resistentsus beetalaktaam antibiootikumide suhtes, mida ei vahenda klavulaanhappe poolt inhibeerimise suhtes tundlikud beetalaktamaasid. Seda ravimvormi ei tohi kasutada penitsilliin-resistentse *S. pneumoniae* raviks.

Neerufunktsiooni häirega või suuri annuseid saavatel patsientidel võivad tekkida 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 lõik 4.2).

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 amoksitsilliini/klavulaanhappega otsekohe lõpetada, konsulteerida arstiga ja alustada sobivat ravi. Sellisel puhul on peristaltikat pärssivad ravimid vastunäidustatud.

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

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.

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
Pöörduv hüperaktiivsus	Teadmata
Krambid[2]	Teadmata
Aseptiline meningiit	Teadmata
Seedetrakti häired	
Kõhulahtisus	Väga sage
Iiveldus[3]	Sage
Oksendamine	Sage
Seedehäire	Aeg-ajalt
Antibiootikumidega seotud koliit[4]	Teadmata

Karuskeel	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] Iiveldus on sagedamini seotud suuremate suukaudsete annustega. Seedetrakti nähtusid võib vähendada Augmentin'i võtmine toidukorra alguses.
[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.

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)£ Koagulaasnegatiivsed stafülokokid (metitsilliin-tundlikud) *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae*[1] *Streptococcus pyogenes* ja teised beetahemolüütilised streptokokid *Streptococcus viridans* grupp Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid *Capnocytophaga* spp. *Eikenella corrodens* *Haemophilus influenzae*[2] *Moraxella catarrhalis* *Pasteurella multocida* Anaeroobsed mikroorganismid *Bacteroides fragilis* *Fusobacterium nucleatum* *Prevotella* spp.
Liigid, mille puhul võib probleemiks olla omandatud resistentsus
Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid *Enterococcus faecium* $ Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid *Escherichia coli* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris*
Algselt resistentsed mikroorganismid
Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid *Acinetobacter* sp. *Citrobacter freundii* *Enterobacter* sp. *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia* spp. *Pseudomonas* sp. *Serratia* sp.

Stenotrophomonas maltophilia Muud mikroorganismid *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*
$ Loomulik vahepealne tundlikkus omandatud resistentsusmehhanismi puudumisel. £ Kõik metitsilliin-resistentsed stafülokokid on resistentsed amoksitsilliini/klavulaanhappe suhtes [1] Penitsilliini suhtes resistentset *Streptococcus pneumoniae*'d ei tohi ravida selle amoksitsilliini/klavulaanhappe ravimvormiga (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
Amoksitsilliin ja klavulaanhape dissotsieeruvad täielikult vesilahuses füsioloogilise pH juures. Mõlemad komponendid imenduvad suukaudsel manustamisel kiiresti ja hästi. Amoksitsilliini/klavulaanhappe imendumine on optimaalsem, kui ravimit võetakse toidukorra alguses. Suukaudse manustamise järgselt on amoksitsilliini ja klavulaanhappe biosaadavus ligikaudu 70%. Mõlema komponendi plasmaprofiilid on sarnased ning aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumiseni (T_{max}) on mõlemal juhul ligikaudu üks tund.

Järgnevalt on toodud farmakokineetilised tulemused uuringust, kus amoksitsilliini/klavulaanhapet (500 mg/125 mg tabletid kolm korda ööpäevas) manustati tühja kõhuga tervetele vabatahtlikele.

Keskmised (± SD) farmakokineetilised parameetrid					
Manustatud toimeaine(d)	Annus (mg)	C_{max} (µg/ml)	T_{max} * (h)	AUC $_{(0-24h)}$ ((µg.h/ml)	T 1/2 (h)
Amoksitsilliin					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0...2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Klavulaanhape					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2.40 ± 0,83	1,5 (1,0...2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMX – amoksitsilliin, CA – klavulaanhape * Mediaan (vahemik)					

Amoksitsilliini/klavulaanhappe manustamisel saavutatavad amoksitsilliini ja klavulaanhappe kontsentratsioonid seerumis on sarnased nendega, mis saadakse amoksitsilliini või klavulaanhappe samaväärsete annuste suukaudsel manustamisel eraldi.

Jaotumine
Ligikaudu 25% kogu plasmas leiduvast 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).

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

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

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

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 Augmentin 250 mg/125 mg või 500 mg/125 mg tablettide ühekordset manustamist. Erinevates uuringutes on leitud, et uriiniga eritub 50...85% amoksitsilliinist ja 27...60% 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.

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

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

Tableti sisu:
Magneesiumstearaat
Naatriumglükolaattärklis (tüüp A)
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Mikrokristalne tselluloos

Tableti kate:
Titaandioksiid (E171)
Hüpromelloos
Makrogool (4000 ja 6000)
Dimetikoon

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat külmalt pressitud alumiiniumblistrites ja kuivatatud ainet sisaldavates kotikestes.

Kuivatavat ainet sisaldavatesse kotikestesse pakendatud tabletid tuleb kasutada 30 päeva jooksul pärast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiinium/polüamiid laminaat, millel on alumiiniumkate ehk külmtöödeldud alumiiniumblister, milles on 4, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 100 või 500 tabletti.

Alumiinium PVC/PVdC blister, mis on alumiiniumlaminaatkotikeses, mis sisaldab ka kuivatavat ainet sisaldavat kotikest, on 14, 20 või 21 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

213298

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 novembris 2013