

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Amoxicillinum, Acidum clavulanicum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni pulber.

Valge kuni kollakasvalge kristalne pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Amoksiklav'i individuaalse annuse valikul tuleb arvestada järgmist:

- arvatavaid haigustekitajaid ning nende tõenäolist tundlikkust antibiootikumide suhtes (vt lõik 4.4),
- infektsiooni raskust ja asukohta,
- patsiendi vanust, kehakaalu ja neerufunktsiooni (vt allpool).

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

Täiskasvanutele ja lastele kehakaaluga ≥ 40 kg annab Amoksiklav'i käesolev ravimvorm ööpäevase koguannuse 1750 mg amoksitsilliini/250 mg klavulaanhapet kaks korda päevas manustamisel ja 2625 mg amoksitsilliini/375 mg klavulaanhapet kolm korda päevas manustamisel, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitudele. Lastele kehakaaluga < 40 kg annab Amoksiklav'i käesolev ravimvorm maksimaalse ööpäevase annuse 1000...2800 mg amoksitsilliini/143...400 mg klavulaanhapet, kui ravimit manustatakse vastavalt allpool toodud soovitudele. Kui vajalikuks osutub amoksitsilliini suurema ööpäevase annuse kasutamine, on soovitatav valida mõni teine amoksitsilliin/klavulaanhappe kombinatsiooni ravimvorm, et vältida klavulaanhappe liiga suurte ööpäevaste annuste manustamist (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

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

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga ≥ 40 kg

Soovitatavad annused:

- tavaline annus: (kõikidel näidustustel) 875 mg/125 mg kaks korda ööpäevas;
- suurem annus (eriti infektsioonide korral, nagu keskkõrvapõletik, sinusiit, alumiste hingamisteede infektsioonid ja kuseteede infektsioonid): 875 mg/125 mg kolm korda ööpäevas.

Lapsed kehakaaluga < 40 kg

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

Soovitatavad annused:

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

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

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

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada.

Neerukahjustus

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

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

Maksakahjustus

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

Manustamisviis

Amoksiklav on ette nähtud suukaudseks manustamiseks.

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

Ravi võib alustada parenteraalselt vastavalt intravenoosse preparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet järgides ning jätkata suukaudse preparaadiga.

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

4.3 Vastunäidustused

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

Anamneesis raske kiire tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (nt anafülaksia) mõne teise beetalaktaami suhtes (nt tsefalosporiin, karbapeneem või monobaktaam).

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Penitsilliinravi saavatel patsientidel on kirjeldatud raskeid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (anafülaktoideid reaktsioone). Need reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega isikutel, kellel on olnud ülitundlikkust penitsilliinide suhtes ning atoopikutel. Allergilise reaktsiooni tekkides tuleb ravi amoksitsilliini/klavulaanhappega lõpetada ning alustada vastavat alternatiivset ravi.

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

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

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või suurte annuste manustamise korral võivad tekkida krambid (vt lõik 4.8).

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

Samaaegne allopurinooli kasutamine amoksitsilliinravi ajal võib suurendada võimalust allergiliste nahareaktsioonide tekkeks.

Pikaajaline kasutamine võib põhjustada mittetundlike mikroorganismide vohamist.

Ravi alguses palavikuga kulgev mädavillilise generaliseerunud erüteemi teke võib viidata ägedale generaliseerunud eksantematoossele pustuloosile (vt lõik 4.8). Sellisel juhul tuleb amoksitsilliini/klavulaanhappe ära jätta ning amoksitsilliini igasugune edasine kasutamine on vastunäidustatud.

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

Peamiselt meestel ja eakatel on teatatud maksa kõrvaltoimetest ning see on tõenäoliselt seotud pikaajalise raviga. Neid juhte on väga harva teatatud ka lastel. Igas populatsioonis tekivad nähud ja sümptomid tavaliselt ravi ajal või vahetult pärast ravi, kuid mõningatel juhtudel ei pruugi need ilmned enne, kui ravi lõpust on möödunud mitu nädalat. Need on tavaliselt pöörduvad.

Maksakõrvaltoimed võivad olla rasked ning äärmiselt harvadel juhtudel on teatatud surmajuhtudest. Need on peaaegu alati tekkinud patsientidel, kellel esineb raske põhihaigus või kes võtavad samaaegselt ravimeid, millel on tõenäoline kahjulik toime maksale (vt lõik 4.8).

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

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

Amoksitsilliini/klavulaanhapet saavatel patsientidel on harva teatatud protrombiiniaja pikenemisest. Kui samaaegselt määratakse antikoagulante, on vajalik asjakohane jälgimine. Soovitud antikoagulatiivse toime säilitamiseks võib olla vaja muuta suukaudsete antikoagulantide annuseid (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

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

Patsientidel, kellel diurees on langenud, on väga harva täheldatud kristalluuriat, peamiselt parenteraalse ravi korral. Amoksitsilliini suurte annuste manustamise ajal on soovitatav tarbida piisavalt vedelikku ja tagada piisav diurees, et vähendada amoksitsilliiniga seotud kristalluuria tekkevõimalust. Põiekateetriga patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida kateetri läbitavust (vt lõik 4.9).

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

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

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suukaudsed antikoagulandid

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

Metotreksaat

Penitsilliinid võivad vähendada metotreksaadi eritumist, suurendades toksilisust.

Probenetsiid

Samaaegne probenetsiidi kasutamine ei ole soovitatav. Probenetsiid vähendab amoksitsilliini sekretsiooni neerutorukestes. Probenetsiidi samaaegne kasutamine võib viia amoksitsilliini (kuid mitte klavulaanhappe) sisalduse pikaajalise suurenemiseni veres.

Mükofenolaatmofetiil

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Imetamine

Mõlemad toimeained erituvad rinnapiima (pole teada klavulaanhappe mõju rinnaga toidetavale imikule). Rinnapiimatoidul olevatel imikutel võib tekkida kõhulahtisus ja limaskestade seeninfektsioon, mistõttu tuleb imetamine katkestada.

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 klassifitseerimiseks on kasutatud järgmisi termineid:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>	
Mukokutaanne kandidoos	Sage
Mittetundlike mikroorganismide vohamine	Teadmata
<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>	
Pöörduv leukopeenia (sh neutropeenia)	Harv

Trombotsütopeenia	Harv
Pöörduv agranulotsütoos	Teadmata
Hemolüütiline aneemia	Teadmata
Veritsusaja ja protrombiiniaja pikenemine ¹	Teadmata
<u>Immuunsüsteemi häired¹⁰</u>	
Angioneurootiline turse	Teadmata
Anafülaksia	Teadmata
Seerumtõve sarnane sündroom	Teadmata
Ülitundlikkusest põhjustatud vaskuliit	Teadmata
<u>Närvisüsteemi häired</u>	
Pearinglus	Aeg-ajalt
Peavalu	Aeg-ajalt
Pöörduv hüperaktiivsus	Teadmata
Krambid ²	Teadmata
Aseptiline meningiit	Teadmata
<u>Seedetrakti häired</u>	
Kõhulahtisus	Sage
Iiveldus ³	Sage
Oksendamine	Sage
Seedehäire	Aeg-ajalt
Antibiootikumiga seotud koliit ⁴	Teadmata
Karuskeel	Teadmata
Hammaste värvuse muutus ¹¹	Teadmata
<u>Maksa ja sapiteede häired</u>	
ASAT ja/või ALAT tõus ⁵	Aeg-ajalt
Hepatiit ⁶	Teadmata
Kolestaatiline ikterus ⁶	Teadmata
<u>Naha ja nahaaluskoe kahjustused⁷</u>	
Nahalööve	Aeg-ajalt
Sügelus	Aeg-ajalt
Urtikaaria	Aeg-ajalt
Multiformne erüteem	Harv
Stevensi-Johnsoni sündroom	Teadmata
Toksiline epidermaalne nekrolüüs	Teadmata
Villiline eksfoliatiivne dermatiit	Teadmata
Äge generaliseerunud eksanteemne pustuloos ⁹	Teadmata
<u>Neerude ja kuseteede häired</u>	
Interstitsiaalne nefriit	Teadmata
Kristalluuria ⁸	Teadmata

¹ Vt lõik 4.4

² Vt lõik 4.4

³ Iiveldust seostatakse enim suukaudsete suurte annustega. Seedetrakti reaktsioonide tekkides saab neid vähendada, kui amoksisilliin/klavulaanhapet võtta toidukorra alguses.

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

⁵ Beetalaktaamantibiootikume saanud patsientidel on täheldatud ASAT ja/või ALAT mõõdukat tõusu, kuid nende leidude olulisus ei ole teada.

⁶ Neid kõrvaltoimeid on täheldatud teiste penitsilliinide ja tsefalosporiinide puhul (vt lõik 4.4).

⁷ Allergilise dermatiidi tekkides tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4).

⁸ Vt lõik 4.9

⁹ Vt lõik 4.3

¹⁰ Vt lõik 4.4

¹¹ Lastel on väga harva kirjeldatud hammaste pindmist värvuse muutust. Hammaste värvuse muutust võib aidata vältida hea suuõõne hügieen, kuna see on tavaliselt eemaldatav hammaste harjamisel.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise nähud ja sümptomid

Tekkida võivad seedetrakti sümptomid ning vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häired. Täheldatud on amoksisilliiniga seotud kristalluuriat, mis osadel juhtudel on põhjustanud neerupuudulikkust (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või suurte annuste manustamisel võivad tekkida krampid.

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

Mürgistuse ravi

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

Amoksisilliini/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

Amoksisilliin 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. Peptidoglükaani sünteesi pärssimine nõrgendab rakuseina, millele tavaliselt järgneb raku lüüs ja surm.

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

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

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Peamine amoksisilliini tõhususe hindaja on minimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist suurem aeg (T>MIK).

Resistentsuse mehhanismid

Amoksisilliini/klavulaanhappe kaks peamist resistentsuse mehhanismi on:

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

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

Tundlikkuslâved

Amoksisilliini/klavulaanhappe MIK tundlikkuslâved on pärit EUCASTi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) testidest.

Mikroorganism	Tundlikkuslâved (mikrogrammi/ml)		
	Tundlik	Vahepealne	Resistentne
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaasnegatiivsed stafülokokiid ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1...2	> 2
Enterobakterid ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegatiivsed anaeroobid ¹	≤ 4	8	> 8
Grampositiivsed anaeroobid ¹	≤ 4	8	> 8
Liigiga mitteseotud tundlikkuslâved ¹	≤ 2	4...8	> 8

¹ Amoksisilliini kontsentratsioonide kohta teatatud väärtused. Tundlikkustesti eesmärgil on klavulaanhappe kontsentratsioon fikseeritud 2 mg/l.
² Teatatud väärtused on oksatsilliini kontsentratsioonid.
³ Tabelis toodud tundlikkuslâved põhinevad ampitsilliinil.
⁴ Resistentsuse lävi R>8 mg/l tagab, et kõik resistentsuse mehhanismidega isolaadid loetakse resistentseteks.
⁵ Tabelis toodud tundlikkuslâved põhinevad bensüülpenitsilliinil.

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

Sageli tundlikud liigid

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (metitsilliinile tundlik) £

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes ja teised beetahemolüütilised streptokokid

Streptococcus viridans grupp

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaeroobsed mikroorganismid

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Liigid, mille puhul võib tekkida omandatud resistentsus

Aeroobsed grampositiivsed mikroorganismid

Enterococcus faecium \$

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Algselt resistentsed organismid

Aeroobsed gramnegatiivsed mikroorganismid

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Teised mikroorganismid

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 resistentne penitsilliinile, ei tohi ravida

amoksitsilliini/klavulaanhappe preparaadiga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Amoksitsilliin ja klavulaanhape lahustuvad füsioloogilise pH-ga vesilahuses täielikult. Mõlemad komponendid imenduvad kiiresti ja hästi, kui neid manustatakse suu kaudu.

Amoksitsilliini/klavulaanhappe imendumine on parim, kui ravimit võtta toidukorra alguses. Pärast suukaudset manustamist on amoksitsilliini ja klavulaanhappe biosaadavaus ligikaudu 70%. Mõlema komponendi plasmaprofiilid on sarnased ning aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max}) saabumiseni on mõlemal juhul ligikaudu üks tund.

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

Keskmised (\pm SD) farmakokineetika näitajad					
Manustatud toimeaine(d)	Annus	C_{max}	T_{max} *	AUC (0-24h)	T 1/2
	(mg)	(mikrogrammi/ml)	(h)	(mikrogrammi.h/ml)	(h)
Amoksitsilliin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 $\pm 2,78$	1,5 (1,0...2,5)	53,52 $\pm 12,31$	1,19 $\pm 0,21$
Klavulaanhape					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 $\pm 0,99$	1,25 (1,0...2,0)	10,16 $\pm 3,04$	0,96 $\pm 0,12$
AMX – amoksitsilliin, CA – klavulaanhape * Keskmise (vahemik)					

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

Jaotumine

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

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

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

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Amoksisilliini/klavulaanhappe keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg tervetel isikutel on ligikaudu üks tund ja keskmine kogukliirens ligikaudu 25 l/tunnis. 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/klavulaanhappe tablettide ühekordset manustamist. Erinevates uuringutes on leitud, et uriiniga eritub 24 tunni jooksul 50...85% amoksisilliini ning 27...60% klavulaanhapet. Klavulaanhappe puhul eritub suurim kogus ravimist esimese 2 tunni jooksul pärast ravimi manustamist.

Probenetsiidi samaaegsel manustamisel amoksisilliini eritumine viivitub, kuid klavulaanhappe 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 vastsündinud) 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/klavulaanhappe suukaudset manustamist tervetele meestele ja naistele ei olnud sool olulist mõju amoksisilliini ega klavulaanhappe farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Amoksisilliini/klavulaanhappe 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 klavulaanhappe taseme piisava (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba sidrunhape

Naatriumtsiiraat

Mikrokristalne tselluloos ja karboksümetüülselluloosnaatrium (Avicel)

Ksantaankummi

Kolloidne ränidioksiid, veevaba

Metsiku kirsii aroom

Sidruni aroom

Naatriumsahhariin

Mannitool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Valmissuspensiooni tuleb hoida külmkapis ja kasutada 7 päeva jooksul.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Amoksiklav on saadaval polümeerist keeratava korgi ja mõõtsüstlaga varustatud pudelites (pruun klaas, hüdrolüütiline grupp III), mis sisaldavad pulbrit 35 ml või 70 ml suukaudse suspensiooni valmistamiseks.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Amoksiklav väljastatakse pulbrina, mis tuleb enne kasutamist veega lahustada.

Juhised suukaudse suspensiooni valmistamiseks:

Enne kasutamist kontrollida, kas kork on terve. Raputada pudelit, et pulber muutuks ühtlaseks. Lisada vett (allpool näidatud koguses), pöörata pudel ümber ja korralikult loksutada. Teise võimalusena võib täita pudeli veega peaaegu kuni pudeli sildil oleva tähiseni, pöörata pudel ümber ja korralikult loksutada. Seejärel lisada vett täpselt kuni tähiseni, pöörata pudel ümber ja uuesti korralikult loksutada.

Pudeli suurus	Valmistamiseks vajalik vee kogus
35 ml	29,5 ml
70 ml	59 ml

Enne iga annuse manustamist tuleb pudelit korralikult loksutada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

345401

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2014