

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duoclav Solutab® 875 mg/125 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 875 mg amoksisilliinia amoksisilliinitrihydraattina ja 125 mg klavulaanihappoa kaliumklavulanaattina.

Apuaineet, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti/Dispergoituva tabletti.

Duoclav Solutab 875 mg/125 mg tabletit ovat melkein valkeita, ovaalinmuotoisia tabletteja, joissa on logo ja merkintä ”425”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sellaisten amoksisilliinille resistenttien gramnegatiivisten ja grampositiivisten mikro-organismien aiheuttamien bakteeritulehdusten hoitoon, joissa resistenssi aiheutuu beetalaktamaasista, ja joissa patogeeni on herkkä amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmälle (ks. kohta 5.1).

Duoclav Solutab 875 mg/125 mg tabletit soveltuvat käytettäväksi seuraavissa käyttöaiheissa

- Ylempien hengitysteiden infektiot (esim. akuutti välikorvatulehdus, akuutti sinuiitti)
- Alempien hengitysteiden infektiot, erityisesti kroonisen bronkiitin vaikea akuutti paheneminen; avohoitopneumonia
- Munuaisten infektiot (esim. pyelonefriitti) ja alempien virtsateiden infektiot (esim. kystiitti, paitsi prostatiitti)
- Iho- ja pehmytkudosinfektiot

Ennen Duoclav Solutab -valmisteen määräämistä tulisi ottaa huomioon paikallinen antibioottiresistenssitilanne ja antibioottien käyttöä koskevat ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon kesto

Yleensä Duoclav tabletteja käytetään 3 tai 4 vuorokautta kliinisten oireiden paranemisen jälkeen. Vähintään 10 vuorokautta kestävä hoito on indisoitu beeta-hemolyyttisten streptokkien aiheuttamissa infektioissa myöhempien komplikaatioiden (kuten reumakuume, glomerulonefriitti) ehkäisemiseksi. Kuitenkaan Duoclav Solutab tabletteja ei tule käyttää yli 14 vuorokauden ajan tarkistamatta potilaan maksafunktiota.

Annostus

Aikuiset, teini-ikäiset ja yli 40 kiloa painavat lapset:

Tavallisin annos on 875 mg/125 mg kahdesti vuorokaudessa. Kerta-annos tulisi ottaa säännöllisin väliajoin vuorokauden aikana; mieluiten 12 tunnin välein.

Vanhukset:

Ks. aikuisten annos.

Munuaisten vajaatoiminta:

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden klavulaanihapon ja amoksisilliinin erityis munuaisten kautta on hidastunut. Duoclav Solutab 875 mg/125 mg -tabletteja voidaan antaa vain jos potilaan GFRC (munuaiskerästen suodatusnopeus) on > 30 ml/min. Tällöin annosta ei tarvitse mukauttaa.

Maksan vajaatoiminta:

Amoksisilliini/klavulaanihappoa tulee antaa varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Maksan toimintaa on seurattava säännöllisin väliajoin. Kokemukset valmisteen käytöstä maksan vajaatoiminnassa eivät riitä annossuositusten antamiseen.

Antotapa

Mahdollisten ei-toivottujen gastrointestinaalioireiden ehkäisemiseksi Duoclav Solutab tabletit tulee ottaa aterian alussa. Tabletit niellään kokonaisina vesilasillisen kera tai liuotetaan puoleen lasilliseen (vähintään 30 ml) vettä ja sekoitetaan huolellisesti ennen nielemistä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys amoksisilliinille, klavulaanihapolle tai jollekin valmisteen apuaineista.

Yliherkkyys muille beetalaktaamiantibiooteille kuten penisilliinille ja kefalosporiineille.

Aikaisemmin todettu, amoksisilliinin/ klavulaanihapon käyttöön liittynyt keltaisuus tai maksan vajaatoiminta.

Mononukleosia (rauhaskuume) ja lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla on kohonnut eksanteemariski. Amoksisilliinia/ klavulaanihappoa ei pidä määrätä näiden sairauksien kanssa samanaikaisesti esiintyvien bakteeritulehdusten hoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavia ja joskus hengenvaarallisia yliherkkyysreaktioita (anafylaktinen sokki) on todettu penisilliiniä saavilla potilailla. Nämä oireet ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on aikaisemmin todettu penisilliiniyliherkkyys. Valmisteen käyttö on keskeytettävä välittömästi ja hoitoa tulee jatkaa sopivalla vaihtoehtoisella lääkkeellä. Anafylaktisen sokin oireita hoidetaan tarvittaessa antamalla välittömästi adrenaliinia tai steroideja laskimoon sekä helpottamalla hengitystä.

Duoclav Solutab -valmistetta tulee antaa varoen vakavaa allergiaa tai astmaa sairastaville potilaille, sillä nämä saattavat saada ko. valmisteesta allergiaoireita.

Ristiallergiaa ja ristiresistenssiä on havaittu penisilliinien ja kefalosporiinien kanssa.

Kuten muidenkin laajakirjoisten antibioottien kanssa, superinfektioita saattaa esiintyä, erityisesti potilailla, joilla on jokin krooninen sairaus ja/tai immuunivasteen toimintahäiriö. Hiivasientä limakalvolla ja iholla on todettu. Jos superinfektio todetaan, valmisteen käyttö on lopetettava ja/tai aloitettava asianmukainen hoito.

Potilaita, joilla on vaikeita mahasuolikanavan häiriöitä, joihin liittyy oksentelua ja/tai ripulia, ei tulisi hoitaa Duoclav Solutab -valmisteella, koska riittävästä imeytymisestä ei ole varmuutta. Ripuli saattaa

vähentää muiden lääkeaineiden imeytymistä ja vaikuttaa heikentävästi niiden tehoon.

Mikäli ilmaantuu vaikeita ja itsepintaisia ripulioireita, tulee aina epäillä pseudomembraanisen koliitin mahdollisuutta ja oireiden jatkuessa keskeyttää hoito ja ryhtyä asianmukaisiin jatkotoimenpiteisiin. Vastaaviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä myös mahdollisen koliitin aiheuttaman verenvuodon ilmaantuessa. Antiperistalttiset lääkkeet ovat kontraindisoituja.

Amoksisilliini/klavulaanihappoa tulee antaa varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Maksan toimintaa on seurattava säännöllisin väliajoin.

Duoclav Solutab 875/125 tabletteja ei suositella potilaille, joilla glomerulaarinen filtraationopeus on \leq 30 ml/min.

Pitkäaikaishoidossa tulee säännöllisesti tarkistaa munuaisten ja maksan toiminta ja tarkistaa verenkuva.

Amoksisilliini/klavulaanihapon annossa on noudatettava varovaisuutta annettaessa sitä antikoagulanttihoitoa saaville potilaille, sillä harvinaista protrombiiniajan pidentymistä on raportoitu.

Virtsan korkea amoksisilliinipitoisuus voi aiheuttaa amoksisilliinin saostumisen rakkokatetriin. Tämän vuoksi katetri tulee tarkistaa säännöllisin väliajoin.

Tehostettu diureesi johtaa amoksisilliinin eliminaation lisääntymiseen ja seerumin pitoisuuksien alenemiseen.

Amoksisilliini/klavulaanihappohoitoon raskauden aikana saattaa liittyä vastasyntyneen nekrotisoivan enterokoliitin lisääntynyt riski (ks. kohta 4.6).

Jos ilmenee kouristuksia, amoksisilliini/klavulaanihappohoito on keskeytettävä.

Yksi Duoclav Solutab tabletti sisältää 25 mg kaliumia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut antibiootit tai kemoterapeuttiset aineet

Amoksisilliini/klavulaanihappoa ei pidä yhdistää bakteriostaatteihin/ kemoterapiaan/antibiootteihin (esim. tetrasykliinit, makrolidit, sulfonamidit tai kloramfenikoli) in vitro todettujen antagonististen vaikutusten vuoksi.

Disulfiraami

Amoksisilliini/klavulaanihappoa ei pidä käyttää samanaikaisesti disulfiraamin kanssa.

Probenesidi, fenyylibutatsoni, oksifenbutatsoni

Probenesidin, fenyylibutatsonin tai oksifenbutatsonin (ja vähäisessä määrin asetyyylisalisyylihapon, indometasiinin ja sulfiinipyratsonin) samanaikainen käyttö johtaa munuaisten kautta tapahtuvan eliminoitumisen estymisen seurauksena amoksisilliinin pitoisuuden kasvuun ja eliminoitumisen pitkittymiseen seerumissa ja sapessa. Tämä ei kuitenkaan vaikuta klavulaanihapon erittymiseen.

Allopurinoli

Allopurinolin ja amoksisilliini/klavulaanihapon yhtäaikaisen käytön on havaittu lisäävän ihottuman esiintyvyyttä.

Sulfasalatsiini

Aminopenisilliini saattaa alentaa plasman sulfasalatsiinipitoisuuksia.

Metotreksaatti

Metotreksaatin toksisuuden lisääntymiseen johtavaa amoksisilliiniin ja metotreksaatin interaktiota on todettu. Seerumin metotreksaattitasoja tulisi tarkoin seurata potilailla, jotka saavat samanaikaisesti amoksisilliiniä. Amoksisilliini alentaa metotreksaatin munuaispuhdistumaa, mikä johtuu mahdollisesti kilpailusta samassa tubulaarisessa erityysjärjestelmässä.

Digoksiini

Digoksiiniin ja amoksisilliini/klavulaanihapon samanaikainen käyttö saattaa lisätä digoksiinin imeytymistä.

Antikoagulantit

Samanaikainen hoito amoksisilliini/klavulaanihapolla ja kumariiniryhmän antikoagulanteilla saattaa lisätä verenvuototaipumusta (ks. kohta 4.4).

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Joissakin harvoissa tapauksissa amoksisilliini voi vaikuttaa haitallisesti hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoon. Hoidon aikana suositellaan lisäksi ei-hormonaalisen ehkäisyvalmisteen käyttöä.

Vaikutus laboratoriotuloksiin

Virtsan sokerin määrittämisessä käytettävät ei-entsymaattiset menetelmät voivat antaa virheellisiä positiivisia tuloksia. Samoin hoito saattaa vaikuttaa urobilinogeenitestin tuloksiin.

Raskaana olevilla naisilla, joita on hoidettu ampisilliinilla, on todettu estriolin ja sen konjugaattien ohimenevää laskua virtsassa. Tämä vaikutus on mahdollinen amoksisilliini/klavulaanihapolla.

4.6 Raskaus ja imetys

Amoksisilliini/klavulaanihapon käytöstä raskauden aikana ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia sikiöön tai vastasyntyneeseen.

Kuitenkin yhdessä tutkimuksessa, jossa naisella todettiin ennenaikainen lapsiveden meno, raportoitiin profylaktisen amoksisilliini/klavulaanihappohoidon voivan olla yhteydessä vastasyntyneen lisääntyneeseen riskiin saada nekrotisoiva enterokoliitti.

Varotoimenpiteenä Duoclav Solutab tabletteja tulisi käyttää raskauden aikana ainoastaan hoitavan lääkärin suorittaman hyöty/haitta-arvioinnin jälkeen. Duoclav Solutab valmisteen käyttöä tulisi välttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Molemmat vaikuttavat aineet kulkeutuvat istukan läpi alkioon/sikiöön ja erittyvät myös äidinmaitoon. (Tietoja klavulaanihapon mahdollisista vaikutuksista imeväiseen ei ole). Tämän vuoksi ripulia ja limakalvojen sieni-infektioita voidaan tavata imeväisillä ja imetys saatetaan joutua keskeyttämään. Herkistymisen mahdollisuus on syytä ottaa huomioon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Amoksisilliini/klavulaanihapolla on vain vähäistä vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Amoksisilliini/klavulaanihappoon saattaa joskus liittyä haittavaikutuksia, kuten sekavuustiloja, harvoin heitehuimausta ja vielä harvemmin kouristuksia, jotka saattavat heikentää ajokykyä, kykyä käyttää koneita ja/tai työskennellä turvallisesti (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Infektiot:

Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Pitkittynyt ja toistettu Duoclav Solutab -tablettihoito voi johtaa superinfektioiden syntyyn tai

resistenttien mikro-organismien, mukaan lukien hiivat, kolonisaatioon.

Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt:

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Trombosytoosi, hemolyyttinen anemia.

Erittäin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Muutoksia verenkuvassa kuten leukopeniaa, granulositytopeniaa, trombosytopeniaa, pansytopeniaa, anemiaa tai myelosuppressiota ja verenvuodon ja protrombiinajan pidentymistä on havaittu. Nämä muutokset palautuvat hoidon lopettamisen jälkeen.

Immuunijärjestelmän häiriöt:

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mahdollisia ovat ihoreaktiot, jotka voivat ilmetä eksanteemana tai kutinana. Tyypillistä tuhkarokon kaltaista eksanteemaa tavataan joidenkin (5 - 11) vuorokausien kuluttua hoidon aloittamisesta.

Välittömän nokkosrokon kaltaisen reaktion ilmaantuminen on todennäköisesti merkki penisilliiniyliherkkyydestä ja hoito tulee lopettaa sekä ryhtyä tarvittaviin lääkinällisiin toimiin. Lääkäriin tulisi antaa ohjeita beetalaktaamiantibioottien käytöstä jatkossa.

Eksanteeman ilmaantuvuus on yleisempää tulehduksellista mononukleosia ja lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla.

Välitön nokkosrokon kaltainen reaktio on useimmiten viite todellisesta penisilliiniallergiasta ja pakottaa hoidon keskeyttämiseen ja on este kaikille myöhemmille beetalaktaamiantibioottihoidoille. Eksanteemaa voi myös esiintyä, etenkin suun alueella. Suun kuivuminen ja makuaistin muutokset ovat mahdollisia.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Rakkulaisia tai hilseileviä ihoreaktioita (esim. erythema multiforme exsudativum, Steven-Johnson oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi) sekä anafylaktista sokkia on harvoissa tapauksissa raportoitu.

Vaikeita allergisia reaktioita, jotka johtuvat herkistymisestä 6-amino-penisillaaniryhmän aineille, on todettu, esim. lääkekuume, eosinofilia, angioneuroottinen ödeema (Quincken ödeema), kurkunpään ödeema, seerumitauti, hemolyyttinen anemia, allerginen vaskuliitti tai interstitiaalinen munuaistulehdus.

Sienten ja penisilliinien välillä saattaa olla antigeeninen assosiaatio siten, että sienitautireaktioita, jollaisia havaitaan toistetun kontaktin jälkeen, ei voida sulkea pois edes ensimmäisen penisilliinihoidon yhteydessä.

Hermoston häiriöt:

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Heitehuimaus, päänsärky, kouristelu (tapauksissa, joissa munuaisten toiminta on häiriintynyt tai korkeita annoksia käytettäessä)

Erittäin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Hyperaktiivisuutta, ahdistuneisuutta, unettomuutta, sekavuustiloja, aggressiivisuutta ja kouristeluja on raportoitu.

Verisuonistohäiriöt:

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Vaskuliitti

Ruoansulatuskanavan häiriöt:

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Maha-suolikanavan oireita kuten vatsakipuja, pahoinvointia (useimmiten korkeita annoksia käytettäessä), oksentelua, ilmavaivoja, löysiä ulosteita tai ripulia voi esiintyä Duoclav Solutab tablettien ottamisen jälkeen. Nämä ovat useimmiten lieviä ja usein häviävät hoidon aikana tai pian hoidon lopettamisen jälkeen. Siedettävyyttä voidaan parantaa ottamalla Duoclav Solutab tabletit aterian yhteydessä.

Pseudomembranoottisen koliitin mahdollisuus tulee huomioida, jos hoidon aikana tai ensimmäisten viikkojen aikana hoidon jälkeen ilmenee vakavaa itsepintaista ripulia (useimmissa tapauksissa aiheuttajana on *Clostridium difficile*).

Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Dyspepsia.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Ohutsuolen kandidiaasi, hemorraginen koliitti ja hampaiden pinnan värjäytyminen.

Maksa- ja sappihäiriöt:

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Kohtalainen maksaentsyymipitoisuuksien nousu.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Harvoin on havaittu hepatiittia, ohimenevää hepaattista ja kolestaattista ikterusta. Oireita/viitteitä maksan toimintahäiriöistä häiriöstä saattaa ilmaantua Duoclav Solutab - hoidon aikana tai pian hoidon päättymisen jälkeen, mutta joissakin tapauksissa oireet voidaan havaita vasta useita viikkoja hoidon lopettamisen jälkeen. Näitä maksafunktion muutoksia on pääasiassa tavattu miespuolisilla tai iäkkäillä potilailla (60-vuotiaat tai vanhemmat) ja ne voivat olla vakavia. Näitä reaktioita on raportoitu lapsilla vain erittäin harvoin ($< 1/10\ 000$). Maksareaktioiden riski kasvaa hoitoajan ylittäessä 14 vuorokautta. Pääsääntöisesti nämä ovat palautuvia.

Erittäin harvinaisissa tapauksissa ($< 1/10\ 000$) on kuitenkin raportoitu kuolemaan johtaneista tapauksista, mutta nämä ovat miltei aina liittyneet vakaviin ensisijaissairauksiin tai muiden lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön.

Munuais- ja virtsatiehäiriöt:

Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Kutina emättimessä, haavautumia ja märkäistä vuotoa voidaan havaita.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Interstitielli nefriitti.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet.

Yliannostuksen oireet muistuttavat ei-toivotuissa vaikutuksissa kuvattuja oireita (ks. kohta Haittavaikutukset).

Yliannoksen seurauksena saattaa ilmetä GI-kanavan oireita kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia, mikä voi häiritä neste- ja elektrolyyttitasapainoa. Myös konvulsioita saattaa ilmetä. Tajunnan aleneminen, lihasnykäykset, myoklooninen nykinä, kooma, hemolyytiset reaktiot, munuaisten vajaatoiminta ja asidoosi ovat mahdollisia. Poikkeustapauksissa 20 - 40 minuutin kuluttua tapahtuva sokki voi olla mahdollinen.

Yliannostuksen hoito.

Spesifistä antidoottia ei tunneta. Potilas tulee oksennututtaa tai hänelle tulee suorittaa mahahuuhtelu, jonka jälkeen annetaan lääkehiiltä ja osmoottistaulostuslääkettä (natriumsulfaattia). Neste- ja elektrolyyttitasapaino on pyrittävä ylläpitämään. Kouristuksia voidaan hoitaa diatsepaamilla. Muut

oireet tulee hoitaa oireenmukaisesti.

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa tulee käyttää hemodialyysia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-luokittelu

ATC-koodi: J01CR02

Farmakoterapeuttinen ryhmä: beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet; penisilliinin ja beetalaktamaasi-inhibiittorin yhdistelmävalmiste.

Vaikutustapa

Amoksisilliini on bakterisidinen puolisynteettinen penisilliini, joka kuuluu laajakirjoisten antibioottien ryhmään. Se estää soluseinämän rakenteiden yhteenliittymistä sitoutumalla transseptidaaseihin. Tästä johtuva epästabiilisuus johtaa solun kuolemaan. Klavulaanihapon beetalaktamaasia inaktivoiva vaikutus laajentaa amoksisilliinin antibakteerikirjoa moniin muihin beetalaktaamiantibiooteille resistentteihin mikro-organismeihin.

Klavulaanihappo on Streptomyces clavuligeruksen aineenvaihduntatuote ja sen rakenne muistuttaa penisilliinin rakennetta. Sillä yksinään on heikko antibakteerinen vaikutus. Klavulaanihappo on beetalaktaamiyhdiste, joka rakenteeltaan muistuttaa amoksisilliinia ja muita penisillinejä, mutta sillä on säilynyt beetalaktaamiryhmän esiasteen amidisidos.

Klavulaanihapon tärkein ominaisuus on sen entsyymejä inaktivoiva vaikutus, mikä suojaa amoksisilliinia yleisimmiltä stafylokokki- ja gramnegatiivisten bakteerien beetalaktamaasientsyymeiltä.

Herkkyyssrajat:

Useiden amoksisilliinin/klavulaanihapon kannalta tärkeiden patogeenien MIC-arvot (NCCLS:n mukaan) luokitellaan herkäksi, vaihtelevassa määrin herkäksi tai resistentiksi seuraavasti:

	Herkkä	Vaihtelevassa määrin herkkä	Resistentti
Enterobacteriaceae	≤8/4 mikrog/ml	16/8 mikrog/ml	≥32/16 mikrog/ml
Staphylococcus-lajit	≤4/2 mikrog/ml		≥8/4 mikrog/ml
Haemophilus-lajit	≤4/2 mikrog/ml		≥8/4 mikrog/ml
Streptococcus pneumonia	≤2/1 mikrog/ml	4/2 mikrog/ml	≥8/4 mikrog/ml

Resistenssitilanne voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri lajien osalta ja erityisesti vaikeissa infektioissa on tarpeen arvioida tilanne paikallisesti. Tarvittaessa on käännettävä asiantuntijoiden puoleen, jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että ko. lääkeaineen käyttö ainakin tietyn tyyppisten infektioiden yhteydessä on kyseenalaista.

Yllä olevan taulukon mikro-organismit, jotka on luokiteltu vähäisessä määrin herkäksi tai resistenteiksi, saattavat kliinisessä käytössä olla herkkiä infektion sijainnista riippuen. Alla oleva taulukko antaa vain viitteellisen tiedon mikro-organismien herkkyydestä amoksisilliini/klavulaanihapolle.

Patogeenien herkkyys amoksisilliinille/klavulaanihapolle

MIKRO-ORGANISMI	RESISTENSSIYS EU-ALUEELLA	MIKRO-ORGANISMI	RESISTENSSIYS EU-ALUEELLA
HERKÄT		LUONNOSTAAN RESISTENTIT LAJIT	
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u>		<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u>	
Enterococcus faecalis	<1 %	Staphylococcus aureus (metisilliinille resistentti)	79 % asti
Staphylococcus aureus (metisilliinille herkkä) *		Staphylococcus epidermidis (metisilliinille	
Staphylococcus epidermidis (metisilliinille herkkä)		<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>	
Streptococcus pyogenes *		E. aerogenes	
<u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u>		E. cloacae	82 %
Haemophilus influenzae	<1 %	M. morgani	94,3 %
Moraxella catarrhalis*	0 %	P. aeruginosa	
Proteus mirabilis	2,7 - 3,6 %	Stenotrophomonas	
<u>Anaerobit mikro-organismit</u>		<u>Muut mikro-organismit</u>	
Bacteroides fragilis		Chlamydia spp	
		Chamydophila spp	
		Mycoplasma spp	
		Rickettsia spp	

LAJIT, JOILLA RESISTENSSI SAATTA A IHEUTTAA ONGELMIA			
<u>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</u> Streptococcus pneumonia* <i>f</i> <u>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</u> <u>Escherichia coli*</u> <u>Klebsiella pneumoniae*</u> <u>Proteus vulgaris</u>	0 - 16,7 % 0 - 9,1 %		

*: teho on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa

f: suuri resistenssi todettu yhdessä tai useammassa EU-maassa

Resistenssi

Amoksisilliiniresistenssi johtuu beetalaktamaasien ja/tai muuntuneiden penisilliiniä sitovien proteiinien (PBP) muodostumisesta.

Ristiresistenssiä saattaa ilmetä, erityisesti muiden beetalaktaamiantibioottien ja makrolidien suhteen. Tämä riippuu patogeenin resistenssiysoysomekanismista.

5.2 Farmakokinetiikka

Duoclav Solutab 875 mg/125 mg oraalisen kerta-annoksen jälkeen amoksisilliinin plasman huippupitoisuus, noin 12 mikrog/ml (C_{max}), saavutetaan noin 1,5 tunnin kuluessa (t_{max}) ja klavulaanihapon plasman huippupitoisuus, noin 3 mikrog/ml, saavutetaan noin 1 tunnin kuluessa. Amoksisilliinin ja klavulaanihapon AUC:t (area under the curve) vastaavasti ovat 33 ja 6 mikrog/h/l. Amoksisilliinista imeytyy keskimäärin 70 - 90 % oraalisen annoksen jälkeen. Suun kautta otetun klavulaanihapon absoluuttinen hyötyosuus vaihtelee 31 - 99 %.

Amoksisilliinin sitoutuminen plasman proteiineihin on 17 - 20 % ja klavulaanihapon vastaavasti 22 %.

Keskimääräinen kokonaispuhdistuma molempien vaikuttavien aineiden osalta oli 25 l/h ja keskimääräinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) molempien vaikuttavien aineiden osalta vastaavasti 1,1 tuntia ja 0,9 tuntia. Kuuden tunnin aikana on amoksisilliinin ja klavulaanihapon raportoitu erittyvän muuttumattomana virtsaan 60 - 80 % ja 30 - 50 %.

Vaikka suurin osa amoksisilliinista erittyi muuttumattomana, beetalaktaamirenkään osittainen hydrolyysi nostaa virtsaan erittyvien päämetaboliittien, penisilliini- ja penamaldiinihappojen pitoisuuksia.

Klavulaanihappo metaboloituu suurelta osin hydrolyysin ja sen jälkeen dekarboksylaation seurauksena.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaiset farmakologiset tutkimukset lääkeaineen turvallisuudesta, toistuvan annon toksisuudesta, genotoksisuudesta, karsinogeenisuudesta ja lisääntymistoksisuudesta eivät prekliinisesti ole osoittaneet erityistä vaaraa ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa, dispergoituva selluloosa, krosppovidoni, magnesiumstearaatti, vanilliini, mandariiniaromi (mandariiniaromi, maltodekstriini, glyseroltriasetaatti), sitruuna-aromi (sitruuna-aromi, maltodekstriini, E306 (tokoferolit)), sakkariini.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kaksipuoliset alumiiniläpipainolevyt (PA/Alu/PVC // Alu läpipainolevyt). Läpipainolevyt on pakattu 2:n, 7:n, 10:n, 12:n, 14:n, 16:n, 20:n tai 24 tabletin pakkauksiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Yamanouchi Europe B.V., Elisabethhof 19, 2353 EW Leiderdorp, Hollanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17462

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.5.2002

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.7.2005