

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yamoxiclav 875 mg/125 mg, tabletti/dispergoituva tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti/Dispergoituva tabletti.

Tabletit ovat melkein valkeita, ovaalinmuotoisia tabletteja, joissa on logo ja merkintä ”425”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Amoksisilliini/klavulaanihappotabletit on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille ja lapsille (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1):

- akuutti bakteerin aiheuttama sinuiitti (asianmukaisesti diagnosoitu)
- akuutti välikorvan tulehdus
- kroonisen bronkiitin akuutti paheneminen (asianmukaisesti diagnosoitu)
- avohoitopneumonia
- kystiitti
- pyelonefriitti
- iho- ja pehmytkudosinfektiot, erityisesti selluliitti, eläinten puremat, vaikeat hammasperäiset abskessit, joihin liittyy etenevä selluliitti
- luu- ja nivelinfektiot, erityisesti osteomyeliitti.

Antibioottien käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annokset ilmaistaan kauttaaltaan amoksisilliinina/klavulaanihappona paitsi silloin kun annokset ilmoitetaan yksittäisinä komponentteina.

Seuraavat asiat on huomioitava valittaessa amoksisilliini/klavulaanihappoannosta tietyn infektion hoitoon:

- oletetut patogeenit ja niiden todennäköinen herkkyys antibakteerisille lääkeaineille (ks. kohta 4.4)
- infektion vaikeus ja paikka
- potilaan ikä, paino ja munuaistoiminta, kuten alla on kuvattu.

Amoksisilliini/klavulaanihapon vaihtoehtojen käyttöä (esim. sellaisten, joissa on suurempia amoksisilliiniannoksia ja/tai joissa on erilaiset amoksisilliinin ja klavulaanihapon suhteet) tulee harkita tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Aikuisten ja ≥ 40 kg painavien lasten kokonaisvuorokausiannos on tätä lääkemuotoa käytettäessä 1750 mg amoksisilliinia/250 mg klavulaanihappoa kaksi kertaa vuorokaudessa annosteltuna ja 2625 mg amoksisilliinia/375 mg klavulaanihappoa kolme kertaa vuorokaudessa annosteltuna, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti. Alle 40 kg painavien lasten enimmäisannos vuorokaudessa on tätä lääkemuotoa käytettäessä 1000–2800 mg amoksisilliinia/143–400 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti.

Jos suurempi päivittäinen amoksisilliiniannos katsotaan tarpeelliseksi, suositellaan käyttämään toista amoksisilliini/klavulaanihappovalmistetta, jotta välttyttäisiin tarpeettoman suurten päivittäisten klavulaanihappoannosten käytöltä (ks. kohdat 4.4. ja 5.1).

Hoidon keston tulee määräytyä potilaan vasteen mukaan. Jotkut infektiot (esim. osteomyeliitti) vaativat pitempiä hoitoaikoja. Hoitoa ei tule jatkaa yli 14 päivää ilman uudelleenarviointia (ks. kohta 4.4 koskien pitkäkestoista hoitoa).

Yli 40 kiloa painavat aikuiset ja lapset

Suosittelut annos:

- standardiannos (kaikki käyttöaiheet): 875 mg/125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa
- korotettu annos (erityisesti välikorvan-, poskiontelon-, alempien hengitysteiden ja virtsatietulehduksessa): 875 mg/125 mg kolme kertaa vuorokaudessa

Alle 40 kiloa painavat lapset

Lapsille hoitoa voidaan antaa tabletteina, oraalisuspensiona tai jauheena.

- 25 mg/3,6 mg/kg/vrk – 45 mg/6,4 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen;
- joissakin infektioiden (kuten välikorvan-, poskiontelon ja alempien hengitysteiden infektioiden) annos voi olla enintään 70 mg/10 mg/kg/vrk jaettuna kahteen annokseen.

Kliinistä tutkimustietoa ei ole saatavilla koskien amoksisilliinin/klavulaanihapon 7:1 formulaatioiden käyttöä alle 2-vuotiailla lapsilla, kun annos on yli 45 mg/6,4 mg/kg vuorokaudessa.

Kliinistä tutkimustietoa ei ole saatavilla koskien amoksisilliinin/klavulaanihapon 7:1 formulaatioiden käyttöä alle 2 kuukauden ikäisillä lapsilla. Annossuosituksia ei sen vuoksi voida antaa tälle potilasryhmälle.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta:

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma (CrCl) on yli 30 ml/min.

Potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, ei suositella käytettäväksi amoksisilliini/klavulaanihappovalmisteita, joissa amoksisilliinin ja klavulaanihapon suhde on 7:1, koska annoksen sovittamista koskevia suosituksia ei ole saatavilla.

Maksan vajaatoiminta:

Annettava varoen. Maksan toimintaa tulee seurata säännöllisin väliajoin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Antotapa

Amoksisilliini/klavulaanihappotabletit otetaan suun kautta.

Annos tulee ottaa aterian alussa, jotta voidaan minimoida mahdollinen gastrointestinaalinen intoleranssi ja optimoida amoksisilliini/klavulaanin hapon imeytyminen.

Hoito voidaan aloittaa parenteraalisesti noudattaen laskimoon annettavan valmisteen valmisteyhteenvedon ohjeita, ja jatkaa suun kautta annettavalla valmisteella.

Yamoxiclav tabletit niellään kokonaisina vesilasillisen kera tai liuotetaan puoleen lasilliseen (vähintään 30 ml) vettä ja sekoitetaan huolellisesti ennen nielemistä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, jollekin penisilliinille tai apuaineelle.

Aiempi vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksi) toiselle beetalaktaamivalmisteelle (esim. kefalosporiinille, karbapeneemille tai monobaktaamille).

Aiempi amoksisilliini/klavulaanin hapon johtunut keltatauti/maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen amoksisilliini/klavulaanin hapon hoidon aloittamista mahdolliset aiemmat penisilliinien, kefalosporiinien tai muiden beetalaktaamien aiheuttamat yliherkkyysreaktiot on selvítettävä tarkkaan (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Penisilliinihoitoa saavilla potilailla on kuvattu vakavia ja joskus kuolemaan johtavia yliherkkyysreaktioita (anafylaksin kaltaisia). Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on aiemmin todettu penisilliiniyliherkkyys sekä atooppisilla henkilöillä. Jos potilas saa allergisen reaktion, amoksisilliini/klavulaanin hapon hoito on lopetettava ja aloitettava sopiva vaihtoehtoinen hoito.

Jos infektion aiheuttajamikrobi(e)n on osoitettu olevan herk(i)ä amoksisilliinille, on harkittava siirtymistä amoksisilliini/klavulaanin hapon amoksisilliiniin virallisia hoitosuosituksia noudattaen.

Tämä amoksisilliini/klavulaanin hapon valmistee ei sovellu käytettäväksi silloin kun on olemassa suuri riski, että oletetut patogeenit ovat resistenttejä beetalaktaamivalmisteille, eikä tämä resistenssi välity sellaisten beetalaktamaasien kautta, jotka ovat herkkiä klavulaanin hapon inhibitiolle. Tätä valmistetta ei pidä käyttää penisilliinille resistentin *S. pneumoniae* -kannan aiheuttamissa infektioissa.

Kouristuksia voi ilmetä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai suurilla annoksilla saavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Amoksisilliini/klavulaanin hapon käyttöä tulee välttää, jos epäillään mononukleosisinfektiota, koska sen yhteydessä on ilmennyt tuhkarokkoa muistuttavaa ihottumaa amoksisilliinia saaneilla potilailla.

Allopurinolin samanaikainen käyttö amoksisilliinihoidon aikana voi lisätä allergisten ihoreaktioiden mahdollisuutta.

Pitkäaikainen käyttö voi toisinaan aiheuttaa valmisteelle resistenttien mikrobin lisääntymistä.

Hoidon aloitusvaiheessa esiintyvä kuumeinen yleistynyt eryteema, johon liittyy märkärakkuloita, saattaa olla oire akuutista yleistyneestä märkärakkulaisesta eksanteemasta (ks. kohta 4.8). Tämä reaktio vaatii amoksisilliini/klavulaanin hapon lopettamista ja on jatkossa amoksisilliinihoidon vasta-aihe.

Amoksisilliini/klavulaanihapon käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on todettu merkkejä maksan vajaatoiminnasta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.8).

Maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia on todettu pääasiassa miehillä ja iäkkäillä potilailla, ja ne saattavat liittyä pitkäaikaiseen hoitoon. Näitä tapahtumia on raportoitu hyvin harvoin lapsilla. Kaikissa väestöryhmissä oireet ja löydökset tulevat esiin yleensä hoidon aikana tai pian sen jälkeen, mutta joskus ne saattavat ilmaantua vasta useiden viikkojen kuluttua hoidon päättymisestä. Maksavaikutukset ovat yleensä korjaantuvia, mutta ne voivat olla vaikeita, ja erittäin harvoin on raportoitu kuolemantapauksia. Tällöin potilaalla on lähes aina ollut jokin vakava perussairaus tai muu samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään voivan aiheuttaa maksavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Antibiooteihin liittyvää koliittia on ilmoitettu melkein kaikkien antibakteeristen lääkkeiden, myös amoksisilliinin, käytön yhteydessä. Se voi vaihdella lievistä henkeä uhkaavaan (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi tätä diagnoosia on tarkeää harkita potilailla, joilla ilmenee ripulia minkä tahansa antibiootihoidon aikana tai sen jälkeen. Jos antibiootihoidon liittyvää koliittia esiintyy, amoksisilliini/klavulaanihappohoito on lopetettava heti, neuvoteltava lääkärin kanssa ja aloitettava asianmukainen hoito. Suolen peristaltiikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa käyttää tässä tilanteessa.

Pitkäkestoisen hoidon aikana on syytä seurata määrääjain elintoimintoja, mm. munuaisten, maksan ja hematopoieettisen järjestelmän toimintaa.

Protrombiiniajan pidentymistä on ilmoitettu harvoin amoksisilliini/klavulaanihappoa saavilla potilailla. Samanaikaisesti antikoagulantteja käyttävien potilaiden tarpeellisesta seurannasta on huolehdittava. Peroraalisten antikoagulanttien annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen halutun antikoagulaatiotason säilyttämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, tulee annosta muuttaa vajaatoiminnan asteen mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla on pienentynyt virtsaneritys, on todettu hyvin harvoin kidevirtsaaisuutta, pääasiassa parenteraalisen hoidon yhteydessä. Annettaessa suuria amoksisilliiniannoksia on syytä huolehtia riittävästä nesteestä ja virtsanerityksestä, jotta amoksisilliinin aiheuttamaa kidevirtsaisuuden todennäköisyyttä voidaan pienentää. Potilailla, joilla on virtsakatetri, on säännöllisesti tarkistettava, ettei katetri ole tukkeutunut (ks. kohta 4.9).

Kun amoksisilliinihoidon aikana tutkitaan virtsan glukoosia, tulisi käyttää entsyymattisia glukoosioksidaasimenetelmiä, koska vääriä positiivisia tuloksia saattaa esiintyä ei-entsyymattisilla menetelmillä.

Yamoxiclavissa oleva klavulaanihappo voi aiheuttaa IgG:n ja albumiinin ei-spesifisen sitoutumisen punasolujen kalvoille johtaen vääriin positiivisiin Coombsin kokeeseen.

Platelia *Aspergillus* EIA -menetelmällä (Bio-Rad Laboratories) on saatu positiivisia testituloksia amoksisilliini/klavulaanihappohoidon aikana, vaikka myöhemmin on todettu, ettei potilailla ole ollut *Aspergillus* -infektiota. Non-*Aspergillus* polysakkaridien ja polyfuranosien ristireaktiota on raportoitu Platelia *Aspergillus* EIA -menetelmää (Bio-Rad Laboratories) käytettäessä. Siksi amoksisilliini/klavulaanihappohoitoa saavien potilaiden positiivisiin testituloksiin on suhtauduttava varauksella, ja ne on vahvistettava muilla diagnostisilla menetelmillä.

Yksi Yamoxiclav tabletti sisältää 0.64 mmol (25 mg) kaliumia. Potilaiden, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt tai jotka rajoittavat kaliumin määrää ruokavaliossaan tulee ottaa huomioon 1 mmol ylittävä päivittäinen kaliummäärä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Oraaliset antikoagulantit

Oraalisia antikoagulantteja ja penisilliinantibiootteja on laajasti käytetty käytännössä ilman raportoituja interaktioita. Kuitenkin kirjallisuudesta löytyy tapauksia, joissa INR (International Normalized Ratio) on noussut potilailla, jotka käyttävät asenokumarolia tai varfariinia ja joille on määrätty amoksisilliinikuuri. Jos samanaikainen anto on välttämätöntä, protrombiiniaikaa tai INR-arvoa on tarkoin seurattava, kun hoitoon lisätään tai siitä poistetaan amoksisilliini. Lisäksi peroraalisten antikoagulanttien annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Metotreksaatti

Penisilliinit saattavat vähentää metotreksaatin erittymistä, mistä aiheutuu mahdollinen toksisuuden lisääntyminen.

Probenesidi

Probenesidin samanaikaista käyttöä ei suositella. Probenesidi vähentää amoksisilliinin erittymistä munuaistubulusten kautta. Amoksisilliinin, mutta ei klavulaanihapon, pitoisuus veressä voi suurentua ja pitkittyä probenesidin samanaikaisen käytön seurauksena.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet suoraa tai epäsuoraa vahingollista vaikutusta raskauteen, alkion/sikiönkehitykseen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Rajalliset tiedot amoksisilliini/klavulaanihapon raskaudenaikaisesta käytöstä eivät viittaa synnyntäisten epämuodostumien vaaran suurenemiseen. Yhdessä tutkimuksessa naisilla, joilla oli todettu ennenaikainen sikiökalvojen repeytyminen raportoitiin, että profylaktiseen amoksisilliini/klavulaanihappohoitoon saattaa vastasyntyneillä liittyä lisääntynyt nekrotisoivan enterokoliitin vaara. Käyttöä tulee välttää raskauden aikana, ellei hoitava lääkäri pidä sitä välttämättömänä.

Imetys

Molemmat vaikuttavat aineet erittyvät rintamaitoon (klavulaanihapon vaikutuksia imetettävään lapseen ei tunneta). Näin ollen imetettävän lapsen ripuli ja limakalvojen sieni-infektio ovat mahdollisia, joten imetys täytyy mahdollisesti lopettaa. Amoksisilliini/klavulaanihappoa tulee käyttää imetyksen aikana ainoastaan lääkärin tekemän hyöty/riski-arvion jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Sellaisia haittavaikutuksia voi kuitenkin esiintyä (esim. allergisia reaktioita, huimausta, kouristuksia), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu.

Alla luetellaan amoksisilliinin/klavulaanihapon kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa esiin tulleet haittavaikutukset elinryhmittäin MedDRA-luokituksen mukaan.

Seuraavia termejä on käytetty haittavaikutusten esiintymistiheyden luokittelussa:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $<1/100$)

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

hyvin harvinainen ($<1/10\,000$)

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<u>Infektiot</u>	
Mukokutaaninen kandidiaasi	Yleinen
Resistenttien mikrobien lisääntyminen	Tuntematon
<u>Veri ja imukudos</u>	
Korjautuva leukopenia (myös neutropenia)	Harvinainen
Trombosytopenia	Harvinainen
Korjautuva agranulosytoosi	Tuntematon
Hemolyyttinen anemia	Tuntematon
Vuotoajan ja protrombiiniajan pidentyminen ¹	Tuntematon
<u>Immuunijärjestelmä¹⁰</u>	
Angioneuroottinen ödeema	Tuntematon
Anafylaksi	Tuntematon
Seerumisairauden kaltainen oireyhtymä	Tuntematon
Allerginen vaskuliitti	Tuntematon
<u>Hermosto</u>	
Huimaus	Melko harvinainen
Päänsärky	Melko harvinainen
Korjautuva hyperaktiivisuus	Tuntematon
Kouristukset ²	Tuntematon
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	
Ripuli	Hyvin yleinen
Pahoinvointi ³	Yleinen
Oksentelu	Yleinen
Ruoansulatushäiriöt	Melko harvinainen
Antibioottihoidon yhteydessä esiintyvä suolitulehdus ⁴	Tuntematon
Musta nukkainen kieli	Tuntematon
<u>Maksa ja sappi</u>	
ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu ⁵	Melko harvinainen
Hepatiitti ⁶	Tuntematon
Kolestaattinen keltaisuus ⁶	Tuntematon
<u>Iho ja ihonalainen kudokset⁷</u>	
Ihottuma	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen
Urtikaria	Melko harvinainen
Erythema multiforme	Harvinainen
Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Tuntematon
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Tuntematon
Rakkulainen kesivä ihottuma	Tuntematon
Akuutti yleistynyt märkärakkulainen eksanteema ⁹	Tuntematon
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>	
Interstitiaalnefriitti	Tuntematon
Kidevirtsaus ⁸	Tuntematon

¹ Ks. kohta 4.4
² Ks. kohta 4.4
³ Pahoinvointi liittyy useimmiten suuriin peroraalisiin annoksiin. Mahdollisia ruoansulatuskanavan reaktioita voidaan vähentää ottamalla amoksisilliini/klavulaanihappo aterian alussa.
⁴ Mukaan lukien pseudomembranoottinen suolitulehdus ja vuotava suolitulehdus (ks. kohta 4.4)
⁵ Kohtalaista ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousua on todettu potilailla, joita on hoidettu beetalaktaamiantibiooteilla, mutta näiden löydösten merkitystä ei tunneta.

⁶ Näitä tapahtumia on todettu muilla penisilliineillä ja kefalosporiineilla (ks. kohta 4.4).
⁷ Jos yliherkkyyteen viittaavia ihoreaktioita esiintyy, hoito tulee lopettaa (ks. kohta 4.4).
⁸ Ks. kohta 4.9
⁹ Ks. kohta 4.3
¹⁰ Ks. kohta 4.4

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet ja merkit

Yliannostukseen voi liittyä ruoansulatuskanavan oireita sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä. Amoksisilliinista johtuvaa kidevirtsausuutta, joka on joissakin tapauksissa johtanut munuaisten vajaatoimintaan, on todettu (ks. kohta 4.4).

Kouristuksia voi ilmetä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai suurilla annoksilla saavilla potilailla.

Amoksisilliinin on raportoitu saostuvan virtsakatetreihin, pääasiassa suurten laskimonsisäisten annosten jälkeen. On tarkistettava säännöllisesti, ettei katetri ole tukkeutunut (ks. kohta 4.4).

Myrkytyksen hoito

Gastrointestinaalioireet voidaan hoitaa oireenmukaisesti, kiinnittäen huomiota neste- ja elektrolyyttitasapainoon.

Amoksisilliini/klavulaanihappo voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Penisilliinien yhdistelmävalmisteet, mukaan lukien beetalaktamaasiinhibiittorit; ATC-koodi: J01CR02.

Vaikutustapa

Amoksisilliini on puolisynteettinen penisilliini (beetalaktaamiantibiootti), joka ehkäisee yhtä tai useampaa entsyymiä (kutsutaan usein penisilliiniä sitoviksi proteiineiksi, PBP) bakteerin peptidoglykaanin biosynteesissä. Peptidoglykaani on bakteerin soluseinämän keskeinen rakenneos. Peptidoglykaanin synteesin esto johtaa bakteerin soluseinämän heikkenemiseen, jota yleensä seuraa solun hajoaminen ja kuolema.

Amoksisilliini on herkkä resistenttien bakteerien tuottamien beetalaktamaasien hajottavalle vaikutukselle, ja sen vuoksi amoksisilliinin vaikutuskirjo ei yksinään kata organismeja, jotka tuottavat näitä entsyymejä.

Klavulaanihappo on beetalaktaami, joka on rakenteellisesti sukua penisilliinille. Se inaktivoi joitakin beetalaktamaasientsyymejä estäen siten amoksisilliinin inaktivaation. Klavulaanihapolla yksinään ei ole kliinisesti hyödyllistä antibakteerista tehoa.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhde

Aika, jona pitoisuus seerumissa pysyy MIC-arvon yläpuolella ($T > MIC$), on tärkeimpiä amoksisilliinin tehon mittareita.

Resistenssimekanismit

Kaksi pääasiallista resistenssimekanismia amoksisilliini/klavulaanihapolle:

- Inaktivaatio, jonka aiheuttaa sellaiset bakteeribeetalaktamaasit, joita klavulaanihappo ei inhiboi, mukaan lukien luokat B, C ja D.
- Penisilliiniä sitovien proteiinien muutokset, jotka vähentävät antibakteerisen lääkeaineen affiniteettia kohdekudokseen.

Bakteerien läpäisemättömyys tai effluksipumppumeکانismit voivat aiheuttaa tai myötävaikuttaa bakteerien resistenssiin erityisesti gram-negatiivisilla bakteereilla.

Raja-arvot

Amoksisilliini/klavulaanihapon MIC-raja-arvot ovat EUCAST:n (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) antamia

Mikro-organismi	Raja-arvot (mikrog/ml)		
	Herkkä	Kohtalaisen herkkä	Resistentti
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Moxarella catarrhalis</i> ¹	≤1	-	>2
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤2	-	>2
Koagulaasi-negatiiviset stafylokokit 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
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	>8
Gram-negatiiviset anaerobit ¹	≤ 4	8	>8
Gram-positiiviset anaerobit ¹	≤ 4	8	>8
Lajeista riippumattomat raja-arvot	≤ 2	4-8	>8

¹ Raportoidut arvot tarkoittavat amoksisilliinipitoisuuksia. Herkkyystestejä varten klavulaanihappopitoisuus on vakioitu tasolle 2 mg/l.

² Raportoidut arvot tarkoittavat oksasilliinipitoisuuksia.

³ Taulukon raja-arvot perustuvat ampisilliinin raja-arvoihin.

⁴ Resistenttiyden raja-arvo R>8 mg/l varmistaa, että kaikki kannat, joilla on resistenssimekanismeja raportoidaan resistentteiksi.

⁵ Taulukon raja-arvot perustuvat bentsyylipenisilliinin raja-arvoihin.

Joidenkin lajien resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallinen tietous resistenssistä on toivottavaa, etenkin silloin kun hoidetaan vaikeita infektioita. Tarpeen mukaan on syytä hakea asiantuntijan neuvoa silloin kun paikallinen resistenssi on sellainen, että lääkkeen teho on ainakin joihinkin infektioihin kyseenalainen.

Yleisesti herkät lajit
<u>Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliinille herkkä) £
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> ja muut beetahemolyytiset streptokokit
<i>Streptococcus viridans</i> –ryhmä

Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moxarella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaerobiset mikro-organismit

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Lajit, joiden hankittu resistenssi saattaa aiheuttaa ongelmia

Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit

Enterococcus faecium §

Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Luonnostaan resistentit mikro-organismit

Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Muut mikro-organismit

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

§ Luonnostaan kohtalainen herkkyys ilman hankittua resistenssimekanismia

£ Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä amoksisilliini/klavulaanilahapolle.

¹ *Streptococcus pneumoniae* -kantoja, jotka ovat resistenttejä penisilliinille, ei pidä hoitaa tällä amoksisilliini/klavulaanilahappovalmisteella (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

² Eräissä EU-maissa kantoja, joiden herkkyys on heikentynyt, on raportoitu esiintyvän yli 10 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Amoksisilliini ja klavulaanihappo liukenevat täydellisesti vesiliuoksiin fysiologisessa pH:ssa.

Molemmat aineet imeytyvät nopeasti ja hyvin suun kautta annettaessa. Amoksisilliiniklavulaanihappo imeytyy parhaiten, kun se otetaan aterian aluksi. Suun kautta annettaessa amoksisilliinin ja klavulaanihapon biologinen hyötyosuus on noin 70 %. Molempien komponenttien plasmaprofiilit ovat

samanlaiset ja huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika (t_{max}) on molempien kohdalla noin yksi tunti.

Farmakokineettiset tulokset tutkimuksesta, jossa amoksisilliini/klavulaanihappoa (875 mg/125 mg tabletit kaksi kertaa vuorokaudessa) annettiin paastotilanteessa terveille vapaaehtoisille, esitetään oheisessa taulukossa.

Farmakokineettiset parametrit, keskiarvo (SD)					
Annettu vaikuttava aine	Annos (mg)	C_{max} (mikrog/ml)	T_{max}^* (h)	$AUC_{(0-24h)}$ (mikrog.h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
Amoksisilliini					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0–2,5)	53,52 ±12,31	1,19 ±0,21
Klavulaanihappo					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 ±0,99	1,25 (1,0–2,0)	10,16 ±3,04	0,96 ±0,12
AMX – amoksisilliini, CA - klavulaanihappo					
* Mediaani (vaihteluväli)					

Amoksisilliini/klavulaanihappovalmisteella saavutetut amoksisilliini- ja klavulaanihappopitoisuudet seerumissa ovat samat kuin annettaessa pelkkää amoksisilliinia tai klavulaanihappoa suun kautta vastaavina annoksina.

Jakautuminen

Noin 25 % plasman koko klavulaanihappopitoisuudesta ja 18 % plasman koko amoksisilliinipitoisuudesta on sitoutuneena proteiiniin. Amoksisilliinin laskettu jakautumistilavuus on noin 0,3–0,4 l/kg ja klavulaanihapon noin 0,2 l/kg.

Laskimonsisäisen annon jälkeen sekä amoksisilliinia että klavulaanihappoa on mitattu sappirakosta, vatsan kudoksista, ihosta, rasva- ja lihaskudoksesta, nivel- ja peritoneaalineesteestä, sapesta ja märkäeritteestä. Amoksisilliini ei jakaudu aivo-selkäydinnesteeseen riittävässä määrin.

Eläinkokeissa ei ole havaittu kummankaan yhdisteen kertyvän merkittävästi mihinkään elimeen. Amoksisilliinia, kuten useimpia penisilliinejä, voidaan todeta rintamaidossa. Myös klavulaanihappoa voi esiintyä rintamaidossa hyvin vähäisinä määrinä (ks. kohta 4.6).

Sekä amoksisilliini että klavulaanihappo läpäisevät istukan (ks. kohta 4.6).

Biotransformaatio

Osa amoksisilliinista erittyy virtsaan inaktiivisena penisilloinihappona määrinä, jotka vastaavat 10 - 25 % alkuannoksesta. Suuri osa klavulaanihaposta metaboloituu ihmiselimestössä ja eliminoituu virtsan ja ulosteen mukana sekä uloshengityksen mukana hiilidioksidina.

Eliminaatio

Amoksisilliini eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, kun taas klavulaanihapon eliminoituminen noudattaa sekä munuaisista riippuvaa että riippumatonta mekanismeja.

Amoksisilliini/klavulaanihapon keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on yksi tunti ja keskimääräinen kokonaispuhdistuma noin 25 l/h terveillä henkilöillä. Noin 60 - 70 % amoksisilliinista ja noin 40 - 65 % klavulaanihaposta erittyy muuttumattomana virtsaan ensimmäisten kuuden tunnin kuluessa yhden 250/125 mg:n tai 500/125 mg:n tabletin kerta-annoksen jälkeen. Eri tutkimuksissa on todettu, että virtsaan erittyy 24 tunnin kuluessa 50-85 % amoksisilliinista ja 27-60 %

klavulaanihakosta. Klavulaanihakosta suurin osa erittyy 2 ensimmäisen tunnin aikana lääkkeen annosta.

Probenesidin samanaikainen anto pitkittää amoksisilliinin, mutta ei klavulaanihakon erittymistä munuaisten kautta (ks. kohta 4.5).

Ikä

Amoksisilliinin eliminaation puoliintumisaika on noin 3 kuukauden – 2 vuoden ikäisillä lapsilla samanlainen kuin vanhemmilla lapsilla ja aikuisilla. Vastasyntyneiden lasten (myös ennenaikaisesti syntyneiden) ensimmäisen elinviikon aikana annostiheys ei saisi ylittää kahta kertaa vuorokaudessa munuaisista riippuvan poistumisreittein kypsytymättömyyden vuoksi. Koska iäkkäillä potilailla on todennäköisemmin heikentynyt munuaistoiminta, annoksen valinnassa on noudatettava varovaisuutta. Munuaistoiminnan seuranta saattaa myös olla hyödyllistä.

Sukupuoli

Annettaessa amoksisilliini/klavulaanihakkoa suun kautta terveille miehille ja naisille sukupuolella ei ole merkittävää vaikutusta amoksisilliinin eikä klavulaanihakon farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Amoksisilliini/klavulaanihakon kokonaispuhdistuma seerumista pienenee samassa suhteessa kuin munuaistoiminta heikkenee. Lääkkeen puhdistuman pienentyminen on huomattavampaa amoksisilliinin kuin klavulaanihakon osalta, koska suurempi osa amoksisilliinista erittyy munuaisten kautta. Kun harkitaan annosta potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, on vältettävä amoksisilliinin kumuloitumista, mutta turvattava riittävät klavulaanihakopitoisuudet (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on annettava lääkevalmistetta varoen, ja maksan toimintaa tulee seurata säännöllisin väliajoin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien tutkimusten eikliniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Amoksisilliini/klavulaanihakolla tehdyt toistuvan annostelun toksisuutta tarkastelevat tutkimukset koirilla osoittivat mahaärsytystä ja oksentelua sekä kielen värjäytymistä.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty amoksisilliini/klavulaanihakolla eikä sen komponenteilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa

Dispergoituva selluloosa

Krospovidoni

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 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Astellas Pharma Europe B.V., Elisabethhof 19, 2353 EW Leiderdorp, Hollanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18110

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.4.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.1.2011