

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yamoxiclav Astellas Europe 875 mg/125 mg, tabletti/dispergoituva tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 875 mg amoksisilliinia 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

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).

Amoksisilliini/klavulaanihappo 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

Antibioottien käyttöä koskevat viralliset ohjeet tulee ottaa huomioon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Yamoxiclav Astellas Europe 875 mg/125 mg -valmisteen annostus riippuu potilaan iästä, painosta ja munuaisfunktiosta, infektion vakavuusasteesta ja sijainnista sekä epäillyistä tai todetuista kausatiivisista tekijöistä. Ensisijaisesti potilaan paino on annostuksessa määräävä tekijä, vaikka tämä ei joissakin yksittäistapauksissa olisikaan linjassa potilaan iän kanssa.

### *Hoidon kesto*

Yleensä Yamoxiclav Astellas Europe 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 Yamoxiclav Astellas Europe tabletteja ei tule käyttää

yli 14 vuorokauden ajan tarkistamatta potilaan maksafunktiota.

### **Annostus**

*Aikuiset, nuoret ja yli 12-vuotiaat (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. Yamoxiclav Astellas Europe 875 mg/125 mg -tabletteja voidaan antaa vain jos potilaan GFRC (munuaiskerästen suodatusnopeus) on > 30 ml/min. Tällöin annosta ei tarvitse muuttaa.

*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 Yamoxiclav Astellas Europe 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 beetalaktaamiantibioteille 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 varoitimet**

Vakavia ja joskus hengenvaarallisia yliherkkyysreaktioita (anafylaktinen sokki) on todettu penisilliiniä saavilla potilailla. Nämä oireet ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on aikaisemmin todettu yliherkkyys. Yamoxiclav Astellas Europe -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.

Yamoxiclav Astellas Europe -valmistetta tulee antaa varoen vakavaa allergiaa tai astmaa sairastaville potilaille, sillä valmisteen aiheuttamien allergisten reaktioiden todennäköisyys on suurempi näillä potilailla.

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 Yamoxiclav Astellas Europe -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. Tämä on erityisen tärkeää hoidettaessa vanhuksia ja lapsia, joilla maksan toiminta saattaa olla heikentynyt. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa iäkkäämpiä potilaita (60-vuotiaat ja sitä vanhemmat). Pitkäaikaishoidossa näiden potilaiden maksan toimintaa on seurattava. Maksan toimintaa mittaavat arvot tulee tarkistaa säännöllisin väliajoin hoidon aikana sekä useita viikkoja hoidon päättymisen jälkeen. Jos testitulokset heikentyvät hoidon aikana, on harkittava hoidon keskeyttämistä.

Yamoxiclav Astellas Europe 875 mg/125 mg tabletteja ei suositella potilaille, joilla glomerulaarinen filtraationopeus on  $\leq 30$  ml/min.

Potilailla, joilla virtsaneritys on heikentynyt, on harvoin todettu kidevirtsaaisuutta, joka on yleensä liittynyt parenteraaliseen hoitoon. Suuria amoksisilliiniansiannoksia käytettäessä on kiinnitettävä huomiota riittävään nesteytykseen ja virtsaneritykseen kidevirtsaisuuden välttämiseksi.

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 Yamoxiclav Astellas Europe 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**

### 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 amoksisilliinin ja metotreksaatin interaktiota on todettu. Seerumin metotreksaattitasoja tulisi tarkoin seurata potilaille, jotka saavat samanaikaisesti amoksisilliinia. Amoksisilliini alentaa metotreksaatin munuaispuhdistumaa, mikä johtuu mahdollisesti kilpailusta samassa tubulaarisessa eritysjärjestelmässä.

#### Digoksiini

Digoksiinin 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 ehkäisymenetelmän 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.

Beetalaktaamihoito saattaa antaa vääriä positiivisia tuloksia Platelia<sup>®</sup> Aspergillus EIA testissä (Bio-Rad Laboratories). Tästä syystä beetalaktaameja saavien potilaiden testituloksia on tulkittava varoen.

## **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 Yamoxiclav Astellas Europe tabletteja tulisi käyttää raskauden aikana ainoastaan hoitavan lääkärin suorittaman hyöty/haitta-arvioinnin jälkeen. Yamoxiclav Astellas Europe -valmisteen käyttöä tulisi välttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Molemmat vaikuttavat aineet kulkeutuvat istukan läpi alkioon/sikiöön ja erittyvät myös äidinmaitoon. (Tietoja klavulaanin hapon 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/klavulaanin hapolle on vain vähäistä vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Amoksisilliini/klavulaanin happoon 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 Yamoxiclav Astellas Europe -tablettihoito voi johtaa superinfektioiden syntyyn tai resistenttien mikro-organismien, mukaan lukien hiivat, kolonisaatioon.

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

aseptinen aivokalvotulehdus

##### **Veri ja imukudos:**

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

Trombosytoosi, hemolyyttinen anemia.

*Hyvin 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.

##### **Immuunijärjestelmä:**

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

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 interstiaalinen munuaistulehdus.

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

##### **Hermosto:**

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

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

*Hyvin harvinaiset* ( $< 1/10\ 000$ )

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

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

Vaskuliitti

**Ruoansulatuselimistö:**

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

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

Suun kuivuminen ja makuaistin muutokset ovat mahdollisia.

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 sappi:**

*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 Yamoxiclav Astellas Europe - hoidon aikana tai pian hoidon päättymisen jälkeen, mutta joissakin tapauksissa oireet voidaan havaita vasta useita viikkoja hoidon lopettamisen jälkeen (ks. myös kohta 4.4). 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.

**Iho ja ihonalainen kudokset:**

*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 lääkinnällisiin toimiin. Lääkärin tulisi antaa ohjeita beetalaktaamiantibioottien käytöstä jatkossa.

Eksanteeman ilmaantuvuus on yleisempää mononukleosia ja lymfaattista leukemiaa sairastavilla potilailla.

Eksanteemaa voi myös esiintyä, etenkin suun alueella.

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

Rakkulaisia tai hilseileviä ihoreaktioita (esim. erythema multiforme exsudativum, Steven-Johnson oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

**Munuaiset ja virtsatie:**

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

Kutina emättimessä, haavautumia ja märkäistä vuotoa voidaan havaita.

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

Interstitielli nefriitti.

*Hyvin harvinaiset* ( $< 1/10\ 000$ )

Kidevirtsaus

## 4.9 Yliannostus

### Yliannostuksen oireet.

Yliannostuksen oireet muistuttavat ei-toivotuissa vaikutuksissa kuvattuja oireita (ks. kohta 4.8).

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

### Yliannostuksen hoito.

Spesifistä antidoottia ei tunneta.

Hoito on oireenmukaista; erityistä huomiota on kiinnitettävä neste- ja elektrolyyttitasapainoon.

Lääkehiilen antamisesta ja/tai vatsahuuhtelusta on hyötyä vain erittäin suurten annosten yhteydessä ( $> 250$  mg/kg). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa amoksisilliini/klavulaanihappo voidaan eliminoida hemodialyysillä.

## 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 transpeptidaaseihin. Tästä johtuva epästabiilisuus johtaa solun kuolemaan. Klavulaanihapon beetalaktamaasia inaktivoiva vaikutus laajentaa amoksisilliinin antibakteerikirjoa moniin muihin beetalaktaamiantibioteille 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.

### Herkkyysrajat:

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

	<b>Herkkä</b>	<b>Vaihtelevassa määrin herkkä</b>	<b>Resistentti</b>
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 herkkyudesta amoksisilliini/klavulaanihapolle.

### Patogeenien herkkyys amoksisilliinille/klavulaanihapolle

MIKRO-ORGANISMI	RESISTENSSIYS EU-ALUEELLA	MIKRO-ORGANISMI	RESISTENSSIYS EU-ALUEELLA
<b>HERKÄT</b>		<b>LUONNOSTAAN RESISTENTIT LAJIT</b>	
<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 resistentti)	
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 maltophilia	
<u>Anaerobit mikro-organismit</u>		<u>Muut mikro-organismit</u>	
Bacteroides fragilis		Chlamydia spp	
		Chlamydia 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**

Yamoxiclav Astellas Europe 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  
Krospovidoni  
Magnesiumstearaatti  
Vanilliini  
Mandariiniaromi (mandariiniaromi, maltodekstriini, glyseroltriasetaatti)  
Sitruuna-aromi (sitruuna-aromi, maltodekstriini, E306 ( tokoferolit))  
Sakkariini.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

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**

21112

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.11.2005

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.8.2008