

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amoxin comp 50 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml käyttövalmista oraalisuspensiota (vast. 0,125 g jauhetta) sisältää:

amoksisilliinia	50 mg
vastaten amoksisilliiniriidraattia	57,4 mg
klavulaanihappoa	12,5 mg
vastaten kaliumklavulanaattia	14,9 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: aspartaami.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.

Luonnonvalkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Amoxin comp 50 mg/ml oraalisuspensio 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
- akuutti kroonisen bronkiitin pahenemisvaihe (asianmukaisesti diagnosoitu)
- avohoitopneumonia
- kystiitti
- pyelonefriitti
- iho- ja pehmytkudosinfektiot, erityisesti selluliitti, eläinten puremat, vaikeat hammasperäiset abskessit, joihin liittyy etenevä selluliitti
- luu- ja nivelinfektiot, erityisesti osteomyeliitti.

Antibioottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibakteerisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

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

Seuraavat asiat on huomioitava valittaessa amoksisilliini-klavulaanin hapon annosta 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-klavulaanin hapon vaihtoehtoisia lääkemuotoja (esim. sellaisia, joissa amoksisilliiniannos on korkeampi ja/tai amoksisilliinin ja klavulaanin hapon suhde on erilainen) on harkittava tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Aikuisten ja ≥ 40 kg painavien lasten kokonaisvuorokausiannos on tätä amoksisilliini-klavulaanin hapon lääkemuotoa käytettäessä 1500 mg amoksisilliinia/ 375 mg klavulaanin happoa, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti. Alle 40 kg painavien lasten enimmäisannos vuorokaudessa on tätä amoksisilliini-klavulaanin hapon lääkemuotoa käytettäessä 2400 mg amoksisilliinia/ 600 mg klavulaanin happoa, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti. Jos tarvitaan suurempaa päivittäistä amoksisilliiniannosta, suositellaan toisen amoksisilliini-klavulaanin happovalmisteen valitsemista, jotta vältetään tarpeettoman suurilta päivittäisiltä klavulaanin happoannoksilta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

Aikuiset ja ≥ 40 kg painavat lapset

Yksi 500mg/125 mg annos kolme kertaa päivässä.

Alle 40 kg painavat lapset

20 mg/5 mg/kg/vrk - 60 mg/15 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen.

Lapsille voidaan amoksisilliini-klavulaanin happo antaa tabletteina tai oraalisuspensiona, 6-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille mieluummin oraalisuspensiona.

Kliinistä tutkimustietoa ei ole saatavilla koskien amoksisilliini-klavulaanin hapon 4:1 formulaatioiden käyttöä alle 2-vuotiaille lapsilla, kun annos on yli 40 mg/10 mg/kg vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muutokset perustuvat korkeimpiin suositeltuihin amoksisilliinitasoihin.

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

Aikuiset ja ≥ 40 kg painavat lapset

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg kaksi kertaa päivässä
CrCl < 10-30 ml/min	500 mg/125 mg kerran päivässä
hemodialyysi	500 mg/125 mg 24 tunnin välein, lisäksi 500 mg/125 mg dialyysin aikana, toistetaan dialyysin lopussa (kun amoksisilliinin ja klavulaanin hapon pitoisuudet seerumissa ovat laskeneet)

Alle 40 kg painavat lapset

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg kaksi kertaa päivässä (korkeintaan 500 mg/125 mg kaksi kertaa päivässä)
CrCl < 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg kerran päivässä (korkeintaan 500 mg/125 mg)
hemodialyysi	15 mg/3,75 mg/kg kerran päivässä. Ennen hemodialyysiä 15 mg/3,75 mg/kg. Jotta kierrossa olevat lääkeainetasot säilyvät, annostellaan 15 mg/3,75 mg/kg dialyysin jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Annettava varoen. Maksan toimintaa on seurattava säännöllisin väliajoin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Antotapa

Amoxin comp 50 mg/ml oraalisuspensio otetaan suun kautta.

Annos otetaan aterian alussa, jotta voidaan minimoida mahdollinen gastrointestinaalinen intoleranssi ja optimoida amoksisilliini-klavulaanihapon imeytyminen.

Hoito voidaan aloittaa parenteraalisesti ja jatkaa suun kautta annettavalla valmisteella.

Ravistetaan, kunnes jauhe on irtonaista. Avaa korkki, poista suojakalvo varovasti kokonaan ennen oraalisuspension saattamista käyttövalmiiksi. Lisätään vesi ohjeen mukaan (ks. kohta 6.6), käännetään ylösalaisin ja ravistetaan. Pulloa ravistetaan ennen jokaista annosta.

4.3. Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, jollekin penisilliinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aiempi vaikea välitön yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksi) toiselle beetalaktaamivalmisteelle (esim. kefalosporiinille, karbapeneemille tai monobaktaamille).
- Aiempi amoksisilliini-klavulaanihaposta johtunut keltatauti/maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.8).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen amoksisilliini-klavulaanihappohoidon aloittamista mahdolliset aiemmat penisilliinien, kefalosporiinien tai muiden beetalaktaamien aiheuttamat yliherkkyysreaktiot on selvitettävä tarkkaan (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Penisilliinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (kuten anafylaksian kaltaisia reaktioita ja vakavia ihoon liittyviä haittavaikutuksia). Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on aiemmin todettu penisilliiniyliherkkyys sekä atooppisilla henkilöillä. Jos potilas saa allergisen reaktion, amoksisilliini-klavulaanihappohoito on lopetettava ja aloitettava sopiva vaihtoehtoinen hoito.

Jos infektion aiheuttajamikrobi(e)n on osoitettu olevan herkk(i)ä amoksisilliinille, on harkittava siirtymistä amoksisilliini-klavulaanihaposta amoksisilliiniin virallisia hoitosuosituksia noudattaen.

Tämä amoksisilliini-klavulaanihappovalmiste 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 klavulaanihappoinhibitiolle. 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-klavulaanihapon käyttöä on vältettävä, jos epäillään mononukleoosi-infektiota, 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-klavulaanihappohoidon 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).

Antibiootteihin liittyvää koliittia on ilmoitettu melkein kaikkien antibakteeristen lääkkeiden, myös amoksisilliinin, käytön yhteydessä. Se voi vaihdella lievästä henkeä uhkaavaan (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi tätä diagnoosia on tärkeää 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, annosta on muutettava 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 nesteen saannista 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, pitäisi käyttää entsyymaattisia glukoosioksidaasimenetelmiä, koska vääriä positiivisia tuloksia saattaa esiintyä ei-entsyymaattisilla menetelmillä.

Amoxin compissa 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-klavulaanihappo -hoidon aikana, vaikka myöhemmin on todettu, ettei potilailla ole ollut *Aspergillus* -infektiota. Non-*Aspergillus* polysakkaridien ja polyfuraanosien ristireaktiota on raportoitu

Platelia *Aspergillus* EIA -menetelmää (Bio-Rad Laboratories) käytettäessä. Siksi amoksisilliini-klavulaanihappo -hoitoa saavien potilaiden positiivisiin testituloksiin on suhtauduttava varauksella, ja ne on vahvistettava muilla diagnostisilla menetelmillä.

Amoxin comp 50 mg/ml oraalisuspensio sisältää 1,7 mg/ml aspartaamia (fenyylialaniinin lähde; 4,77 mg fenyylialaniinia / 5 ml). Valmisteen annostelussa fenyyliketoniauriaa sairastaville henkilöille on noudatettava varovaisuutta. He voivat käyttää Amoxin comp kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka eivät sisällä aspartaamia.

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 asenokumaria 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. Hedelmällisyys, 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 synnynnäisten epämuodostumien vaaran suurenemiseen. Yhdessä tutkimuksessa naisilla, joilla oli todettu ennen aikainen sikiökalvojen repeytyminen, raportoitiin, että profylaktiseen amoksisilliini-klavulaanihappohoitoon saattaa vastasyntyneillä liittyä lisääntynyt nekrotisoivan enterokoliitin vaara.

Käyttöä on vältettävä 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 saa 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 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)

esiintymistiheys	hyvin yleinen	yleinen	melko harvinainen	harvinainen	tuntematon
elinjärjestelmä					
infektiot ja loistartunnat		mukokutaaninen kandidiaasi			resistenttien mikrobien lisääntyminen
veri ja imukudos				korjautuva leukopenia (myös neutropenia); trombosytopenia	korjautuva agranulosytoosi; hemolyyttinen anemia; vuotoajan ja protrombiiniajan pidentyminen ¹
immuunijärjestelmä ¹⁰					angioneuroottinen edeema; anafylaksia; seerumisairauden kaltainen oireyhtymä; yliherkkyysvaskuliitti
hermosto			huimaus; päänsärky		korjautuva hyperaktiivisuus; kouristukset ²
ruoansulatuselimistö	ripuli	pahoinvointi ³ ; oksentelu	ruoansulatus häiriöt		antibiioittihoidon yhteydessä esiintyvä suolitulehdus ⁴ ; musta, nukkainen kieli
maksa ja sappi			ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu ⁵		hepatiitti ⁰ ; kolestaattinen keltaisuus ⁶
iho ja ihonalainen kudos ⁷			ihottuma; kutina; urtikaria	<i>erythema multiforme</i>	Stevens-Johnsonin oireyhtymä; toksinen, epidermaalinen nekrolyysi; rakkulainen, kesivä ihottuma; akuutti, yleistynyt, märkärakkulainen

					eksanteema ⁹ , lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)
munuaiset ja virtsatiet					interstitiaalinefriitti; kidevirtsaus ⁸
¹ Ks. kohta 4.4 ² Ks. kohta 4.4 ³ Pahoinvointi liittyy useimmiten suuriin peroraalisiin annoksiin. Mahdollisia ruoansulatuskanavan reaktioita voidaan vähentää ottamalla Amoxin comp 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 on lopetettava (ks. kohta 4.4). ⁸ Ks. kohta 4.9 ⁹ Ks. kohta 4.3 ¹⁰ Ks. kohdat 4.3 ja 4.4					

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9. Yliannostus

Yliannostuksen oireet ja merkit

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

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

Amoksisilliiniin 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

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Penisilliinien yhdistelmävalmisteet, mukaan lukien beetalaktamaasi-inhibiittorit

ATC-koodi: J01CR02.

Vaikutusmekanismi

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 rakenneosana. 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-rajat 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>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤1	-	>1
<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> ³	≤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 ¹	≤2	4-8	>8

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

² Raportoidut arvot tarkoittavat oksasilliinipitoisuuksia.

³ Taulukon raja-arvot perustuvat ampisilliinin raja-arvoihin.

⁴ Resistenssityden raja-arvo $R > 8$ mg/l varmistaa, että kaikki kannat, joilla on resistenssimekanismia, 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 infektiota.

Tarpeen mukaan on syytä hakea asiantuntijan neuvoa silloin, kun paikallinen resistenssi on sellainen, että lääkkeen teho on ainakin joihinkin infektiioihin 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)£ koagulaasi-negatiiviset stafylokokit (metisilliinille herkkä) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> ja muut beetahemolyyttiset streptokokit <i>Streptococcus viridans</i> –ryhmä
<u>Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit:</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobiset mikro-organismit: <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Lajit, joiden hankittu resistenssi saattaa aiheuttaa ongelmia
<u>Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit:</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$
<u>Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit:</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Luonnostaan resistentit mikro-organismit
<u>Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit:</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Muut mikro-organismit:</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

§ Luonnostaan kohtalainen herkkyys ilman hankittua resistenssimekanismeja

£ Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä amoksisilliini-klavulaanihapolle.

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

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

5.2. Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Amoksisilliini ja klavulaanihappo liukenevat täydellisesti vesiliuoksiin fysiologisessa pH:ssa.

Molemmat aineet imeytyvät nopeasti ja hyvin suun kautta annettaessa. Amoksisilliini-klavulaanihappo imeytyy parhaiten, kun se otetaan aterian aluksi. Suun kautta annettaessa amoksisilliinin ja klavulaanihapon biologinen hyötösuus 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 (500 mg/125 mg tabletit kolme kertaa vuorokaudessa) annettiin paastotilanteessa terveille vapaaehtoisille, esitetään oheisessa taulukossa.

Farmakokineettiset parametrit, keskiarvo (\pm 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 500mg/125mg	500	7,19 $\pm 2,26$	1,5 (1,0-2,5)	53,5 $\pm 8,87$	1,15 $\pm 0,20$
klavulaanihappo					
AMX/CA 500mg/125mg	125	2,40 $\pm 0,83$	1,5 (1,0-2,0)	15,72 $\pm 3,86$	0,98 $\pm 0,12$
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 peritoneaalinnesteestä, sapestä 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 ihmiselimistössä 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 amoksisilliini-klavulaanihappotabletin kerta-annoksen jälkeen. Eri tutkimuksissa on todettu, että virtsaan erittyy 24 tunnin kuluessa 50-85 % amoksisilliinista ja 27-60 % klavulaanihaposta. Klavulaanihaposta suurin osa erittyy kahden ensimmäisen tunnin aikana lääkkeen annosta.

Probenesidin samanaikainen anto pitkittää amoksisilliinin, mutta ei klavulaanihapon 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 elinvuoden aikana annostiheys ei saisi ylittää kahta kertaa vuorokaudessa munuaisista riippuvan poistumisreitien kypsymättömyyden vuoksi.

Koska iäkkäillä potilailla on todennäköisemmin heikentynyt munuaistoiminta, annoksen valinnassa on noudatettava varovaisuutta. Munuaistoiminnan seuranta saattaa myös olla hyödyllistä.

Sukupuoli

Annettaessa amoksisilliini-klavulaanihappoa suun kautta terveille miehille ja naisille sukupuolella ei ole merkittävää vaikutusta amoksisilliinin eikä klavulaanihapon farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty Amoxin comp 50 mg/ml -oraalisuspensiolla eikä sen komponenteilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

sitruunahappo
trinatriumsitraatti
aspartaami(E951)
talkki
guar gum
piidioksidi
sitruuna-aromi
persikka-aprikoosiaromi
appelsiiniaromi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

Käyttövalmis oraalisuspensio säilyy seitsemän vuorokautta 2 °C-8 °C:ssa.

6.4. Säilytys

Amoxin comp 50 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten tulee säilyttää alle 25 °C.

Käyttövalmis suspensio on säilytettävä jääkaapissa (2 °C-8 °C) ja käytettävä seitsemän vuorokauden kuluessa.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alkuperäispakkaus sisältää

- ruskea lasipullo: 60 ml, 75 ml, 100 ml tai 150 ml
- suojakalvoinen kierrekorkki
- polypropyleenista valmistettu mittalusikka (5 ml)

1 pullo sisältää 7,5 g jauhetta (60 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

2 pulloa, kumpikin sisältää 7,5 g jauhetta (2 x 60 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

1 pullo sisältää 9,38 g jauhetta (75 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

2 pulloa, kumpikin sisältää 9,38 g jauhetta (2 x 75 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

1 pullo sisältää 10 g jauhetta (80 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

1 pullo sisältää 12,5 g jauhetta (100 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

1 pullo sisältää 15 g jauhetta (120 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Oraalisuspension valmistaminen:

Käyttövalmis oraalisuspensio saadaan lisäämällä puhdistettua vettä jauhetta sisältävään pulloon (ks. myös kohta 4.2 Antotapa).

käyttövalmista oraalisuspensiota	puhdistettua vettä	jauhemäärä
60 ml	54 ml	7,5 g
75 ml	67,5 ml	9,38 g
80 ml	72 ml	10 g
100 ml	90 ml	12,5 g
120 ml	108 ml	15 g

Käyttövalmis suspensio on melkein valkoinen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm Oy
PL 67
02631 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

14870

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.3.2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.9.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.9.2017