

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clavumed 875 mg / 125 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää 875 mg amoksisilliinia (amoksisilliinitrihydraattina) sekä 125 mg klavulaanihappoa (klavulaanihapon kaliumsuolana).

Apuaineet, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valmisteen kuvaus: Kellertävänvalkoinen tai vaaleankeltainen pitkänomainen kaksoiskupera tabletti, jossa on toisella puolella merkintä 1000.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Seuraavien bakteeri-infektioiden hoito tapauksissa, joissa infektion aiheuttajat ovat amoksisilliinille resistenttejä mutta amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmälle herkkiä mikro-organismeja.

- ylä- ja alahengitystieinfektiot mukaanlukien
 - otitis media
 - akuutti sinuiitti
 - kroonisen bronkiitin äkillinen paheneminen
 - pneumonia
- munuaisten ja alempien virtsateiden infektiot
- iho- ja pehmytkudosinfektiot

Antibakteeristen aineiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset/kansalliset ohjeet tulee ottaa huomioon ennen Clavumed 875 mg/125 mg tablettien määräämistä..

4.2 Annostus ja antotapa

Valmisteen annostus riippuu potilaan iästä, painosta ja munuaisten toiminnasta, infektion sijainnista ja vaikeusasteesta sekä epäillyistä tai osoitetuista taudinaiheuttajista (ks. kohta 5.1):

Aikuiset, nuoret ja lapset (paino yli 40 kg)

Tavallinen annos on yksi tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa.

Yksittäiset annokset on otettava säännöllisin välein vuorokauden aikana, ja mikäli mahdollista, annosvälin tulisi olla 12 tuntia.

Lapset, joiden paino on n. 12 – 40 kg (2-12 vuotta)

Clavumed 875 mg/125 mg tabletin vahvuuden vuoksi se ei sovellu alle 40 kg painoisille lapsille (2-12 vuoden ikäisille lapsille). Tälle potilasryhmälle on saatavana muita amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmävalmisteen vahvuuksia ja valmistemuotoja.

Vanhukset

Vaikka annoksen pienentäminen ei ole tarpeen terveillä vanhuksilla, heidän hoidossaan tulisi kuitenkin noudattaa varovaisuutta ja maksan toiminnan säännöllistä seuraamista tulisi harkita (ks. kohta 4.8).

Annostus maksan vajaatoiminnassa

Clavumed 875 mg/125 mg tabletteja ei saa antaa potilaille, joilla on esiintynyt maksan vajaatoimintaa amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmähoidon aikaisemman käytön yhteydessä (ks. kohta 4.3). Potilailla, joilla on todettu amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmähoidosta riippumatonta maksan vajaatoimintaa, maksan toiminnan seuranta on hoidon aikana välttämätöntä. Tätä suositetaan myös niiden potilaiden kohdalla, joilla todetaan maksavaurion oireita. Maksan toiminnan heikentyessä hoidon lopettamista tulisi harkita.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amoksisilliinin ja klavulaanin erittyminen munuaisten kautta on hidastunut. Clavumed 875 mg/125 mg tabletteja saa käyttää vain, jos potilaan GFR (= munuaiskerästen suodatusnopeus) on > 30 ml/min. Annosta ei tarvitse tällöin säätää.

Antotapa

Tabletit on otettava veden kera, ja ne voidaan pureskella.

Clavumed 875 mg/125 mg tabletit tulisi ottaa juuri ennen ateriaa ruoansulatuskanavan oireiden välttämiseksi. Tabletteja ei tule jakaa tai murtaa.

Hoidon kesto

Clavumed 875 mg/125 mg -hoitoa on yleensä jatkettava vielä 3 - 4 vuorokauden ajan sen jälkeen, kun oireet ovat hävinneet tai lievittyneet. Lääkäri määrää hoidon keston yksilöllisesti. Hoitoa ei tulisi kuitenkaan jatkaa yli 14 päivän ilman lääkärin tekemää uudelleenarviointia (ks. kohta 4.4). *Streptococcus pyogenes*in aiheuttamien infektioiden hoidon tulisi kestää vähintään 10 vuorokautta jälkitautien (esim. glomerulusnefriitin) välttämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Clavumed 875 mg/125 mg tabletteja ei saa antaa

- potilaille, joiden on todettu olevan yliherkkiä amoksisilliinille, klavulaanihapolle tai jollekin valmisteen apuaineelle
- potilaille, joiden on todettu olevan yliherkkiä jollekin muulle penisilliinille; lisäksi ristiylherkkyyden mahdollisuus toisille beetalaktaamiantibiooteille (kuten potilailla, joilla on vakava kefalosporiiniyliherkkyys) tulisi myös ottaa huomioon.
- potilaille, joilla on aikaisemman beetalaktaamiantibioottihoidon aikana todettu kliinisesti merkitseviä maksan toimintahäiriöitä.
- Potilaille, jotka sairastavat mononukleoosia (monucleosis infectiosa) ja lymfaattista leukemiaa, kohonneen eksanteemariskin vuoksi.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavia allergisia reaktioita (anafylaksia mukaanlukien) on todettu harvoin amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmävalmisteita saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Vaikka niiden esiintymistodennäköisyys on suurempi potilailla, joilla on aikaisemmin todettu beetalaktaamiyliherkkyyttä, niitä saattaa esiintyä myös ilman mitään aikaisemmin todettuja reaktioita. Näissä tapauksissa hoito Clavumed 875 mg/125 mg tableteilla tulee välittömästi keskeyttää ja korvata muulla hoidolla. Tavanomaiset toimenpiteet anafylaktisen reaktion oireiden kontrolloimiseksi, kuten välitön adrenaliinin ja steroidien antaminen laskimoon ja hengityksen helpottaminen, saattavat olla tarpeen.

Clavumed 875 mg/125 mg -valmistetta ei pidä antaa suun kautta, mikäli potilaalla on vaikeita maha-suolikanavan häiriöitä, joihin liittyy oksentelua ja ripulia, sillä riittävää imeytymistä ei tällöin voida taata. Näissä tapauksissa suositellaan parenteraalista hoitoa.

Vaikean ja itsepintaisen ripulin yhteydessä pseudomembranoottisen koliitin mahdollisuus on syytä ottaa huomioon ja jos sitä ei voida sulkea pois, hoito tulisi keskeyttää ja aloittaa asianmukaiset hoitotoimenpiteet. Välttämättömät hoitotoimenpiteet tulee myös aloittaa, jos potilaalla todetaan hemorraagista koliittia. Tällöin antiperistalttiset lääkkeet ovat kontraindisoituja.

Clavumed 875 mg/125 mg tabletteja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on todettu vaikea allergia tai astma, koska nämä potilaat ovat alttiimpia saamaan allergisia oireita amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmähoidon seurauksena.

Amoksisilliinin ja klavulaanihapon erittyminen hidastuu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, ja vajaatoiminnan asteesta riippuen tämä saattaa alentaa vuorokausiannosta (ks. kohta 4.2).

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on todettu maksan toimintahäiriöitä tai vakavaa maksan vajaatoimintaa. Maksan toimintakokeet on tehtävä säännöllisesti potilailla, joilla todetaan maksan vajaatoimintaan viittavia oireita ja hoidon keskeyttämisestä on harkittava, jos maksa-arvot heikkenevät hoidon aikana.

Virtsan korkeat amoksisilliinipitoisuudet saattavat aiheuttaa amoksisilliinin saostumista rakkokatetriin. Katetrin toiminta on siksi tarkistettava visuaalisesti säännöllisin välein.

Käytettäessä amoksisilliiniä suurina annoksina tulisi huolehtia siitä, että potilaan nesteen saanti ja virtsamäärät pysyvät riittävinä amoksisilliinikristallurian mahdollisuuden minimoimiseksi.

Amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmävalmisteen kuten kaikkien laajakirjoisten antibioottien pitkäaikaiseen käyttöön liittyy resistenttien bakteerien tai hiivojen aiheuttamien superinfektioiden mahdollisuus.

Jos superinfektioita todetaan, hoito tulee keskeyttää ja aloittaa asianmukaiset hoitotoimet.

Pitkäaikaishoidon aikana (yli 10-14 vuorokautta) suositellaan säännöllisten munuaisten ja maksan toimintakokeiden tekemistä.

Clavumed 875 mg/125 mg tabletit sisältävät 24,5 mg kaliumia/tabletti.

Clavumed 875 mg/125 mg tabletit sisältävät sakkaroosia ja sen vuoksi niitä ei tulisi antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltaasi vajaatoiminta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muut antibiootit tai kemoterapia-aineet

On mahdollista, että amoksisilliinin antibakteerinen vaikutus heikkenee, kun sitä käytetään samanaikaisesti tetrasykliinien, makrolidien, sulfonamidien tai kloramfenikolin kanssa.

Probenesidi

Probenesidin samanaikainen käyttö suurentaa amoksisilliinin pitoisuutta seerumissa ja sapessa, sillä amoksisilliinin (mutta ei klavulaanihapon) erittyminen munuaisten kautta estyy.

Allopurinoli

Allopurinolin samanaikainen käyttö saattaa edistää allergisten ihoreaktioiden ilmenemistä.

Digoksiini

Digoksiinin imeytyminen saattaa lisääntyä, jos sitä annetaan samanaikaisesti amoksisilliinin kanssa.

Disulfiraami

Amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmävalmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti disulfiraamin kanssa (asetaldehydi-vaikutuksen vuoksi).

Metotreksaatti

Metotreksaatin samanaikainen käyttö saattaa johtaa metotreksaatin toksisuuden lisääntymiseen (esim. luuydinsuppressio ja limakalvotulehdus).

Antioagulantit

Protrombiiniajan pidentymistä on todettu annettaessa samanaikaisesti amoksisilliiniä ja kumariiniryhmään kuuluvia antikoagulantteja kuten varfariinia.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Amoksisilliini saattaa ohimenevästi alentaa estrogeenien ja progesteronin pitoisuuksia plasmassa ja heikentää oraalisesti käytettävien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Potilaita tulisi kehottaa käyttämään hoidon aikana lisäksi ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää.

Muut yhteisvaikutukset

Virtsan glukoosimäärityksissä ja urobilinogeenimäärityksessä käytettävät ei-entsymaattiset menetelmät saattavat antaa vääriä positiivisia tuloksia.

Amoksisilliini saattaa alentaa raskaana olevien naisten virtsan estriolipitoisuutta. Ripuli saattaa alentaa lääkkeiden imeytymistä ja siten alentaa niiden tehoa.

Pakkodiureesi johtaa amoksisilliinin lisääntyneeseen eliminaatioon ja siten alentuneeseen pitoisuuteen seerumissa.

4.6 Raskaus ja imetys

Tiedot haittavaikutuksista raskauden ensimmäisen kolmanneksen osalta ovat riittämättömiä. Tämän vuoksi käyttöä tulisi välttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Käyttöä raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana voidaan kuitenkin pitää turvallisena.

Yksittäisessä tutkimuksessa naisilla, joiden vesikalvo oli rikkoutunut ennen aikaisesti, raportoitiin kuitenkin, että ennaltaehkäisevä hoito amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmällä voi olla yhteydessä vastasyntyneiden nekrotisoivan suolitulehduksen riskin kasvuun.

Molemmat lääkeaineet pääsevät istukan läpi alkioon/sikiöön.

Amoksisilliini erittyy äidinmaitoon. Klavulaanihapon erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoja. Toistaiseksi mitään haitallisia vaikutuksia imevään lapseen ei ole raportoitu yhdistelmävalmisteen ottamisen jälkeen.

Ripulin ja limakalvojen hiivasieni-infektioden mahdollisuutta äidinmaitoa saavalla lapsella ei kuitenkaan voida sulkea pois ja joissain tapauksissa rintaruokinta on keskeytettävä. Herkistymisen mahdollisuus on otettava huomioon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Clavumed 875 mg/125 mg tableteilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus selviytymiseen liikenteessä ja koneiden käyttökykyyn.

Clavumed 875 mg/125 mg tablettien käyttöön saattaa joskus liittyä sellaisia haittavaikutuksia kuin huimaus tai vielä harvinaisempaan kouristukset, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn, koneiden käyttökykyyn tai kykyyn työskennellä turvallisesti (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Kaikkiaan haittavaikutuksia on todettu 13 %:lla potilaista.

Yliherkkyysoireet:

Allergiset ihoreaktiot ovat yleisempiä kuin muilla penisilliineillä ja ne ovat tavallisesti makulopapuloorisia luonteeltaan. Pienessä osassa tapauksia tyypillinen tuhkarokon kaltainen ihottuma (morbilliform exanthema) ilmaantuu yleensä 5 - 11 vuorokauden kuluttua hoidon alkamisesta. Tämän esiintyvyys riippuu annoksesta ja potilaan tilasta.

Maha-suolikanava:

Maha-suolikanavan oireet ovat tavallisesti ohimeneviä ja lieviä. Siedettävyyttä voidaan parantaa ottamalla tabletit ennen aterioita.

Maksa:

Maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia ilmenee tavallisesti miehillä ja vanhuksilla, erityisesti yli 65-vuotiailla. Riski kasvaa hoidon keston ylittäessä 14 vuorokauden. Näitä vaikutuksia on hyvin harvoin todettu lapsilla.

Oireet ilmenevät tavallisesti hoidon aikana tai pian hoidon loputtua. Joissakin tapauksissa ne kuitenkin ilmenevät vasta useiden viikkojen kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen. Maksaan kohdistuvat haittavaikutukset ovat tavallisesti ohimeneviä, mutta joissakin tapauksissa kuitenkin vakavia. Kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu hyvin harvoin. Yleensä näissä tapauksissa on ollut kyse potilaista, joilla on ollut jo aikaisemmin todettu vakava perussairaus tai potilaista, jotka ovat saaneet samanaikaisesti amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhteisvalmisteen kanssa mahdollisesti maksatoksisia lääkkeitä.

Alla oleva taulukko osoittaa alenevassa esiintymisjärjestyksessä haittavaikutukset luokiteltuina MedDRA-termistön mukaisesti:

Yleiset (>1/100, <1/10)

Mahalauku- ja ohutsuolihäiriöt: Maha-suolikanavan oireet, pahoinvointi, oksetus, ilmavaivat, ripuli tai löysät ulosteet, enanteema (erityisesti suun alueella), suun kuivuminen ja makuaistin häiriöt.

Yleisluontoiset häiriöt; Vatsakivut.

Immuunijärjestelmän häiriöt: Tyypin I yliherkkyys (kuten urtikaria, purpura). Välitön urtikariareaktio viittaa amoksisilliiniallergiaan ja vaatii hoidon keskeyttämistä.

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt: Eksanteema, pruritus.

Epätavalliset (>1/1000, <1/100)

Mahalaukku- ja ohutsuolihäiriöt: Dyspepsia.

Harvinaiset (>1/10 000, <1/1000)

Veren ja imunestejärjestelmänhäiriöt: Verenkuvanmuutokset, trombosytopenia.

Maksa- ja sappihäiriöt: Kolestaattinen keltaisuus, hepatiitti.

Mahalaukku- ja ohutsuolihäiriöt: Suoliston kandidiaasi.

Immuunijärjestelmän häiriöt: Seerumitauti, angioneuroottinen edeema (Quincken edeema), allerginen vaskuliitti, eosinofilia, lääkekuume, kurkunpään turvotus, hemolyyttinen anemia.

Laboratoriotulokset: Pidentynyt vuotoaika, protrombiiniajan pidentyminen, lievä ja ohimenevä maksaentsyymien tason nousu.

Hermojärjestelmän häiriöt: Huimaus, päänsärky, kouristukset (häiriintyneen munuaistoiminnan tai korkeitten annosten yhteydessä).

Psykiatriset häiriöt: Hyperkinesia (palautuva).

Munuais- ja virtsatiehäiriöt: Interstitiaali nefriitti.

Erittäin harvinaiset (<1/10 000)

Veren ja imunestejärjestelmänhäiriöt: Trombosytopenia, granulositytopenia, pansytopenia, anemia tai myelosuppressio. Nämä oireet ovat palautuvia hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Lisäksi pseudomembraattonista koliittia, anafylaktisia reaktiota, erythema multiformea (mukaanlukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä), rakkulamaista, kesivää ihotulehdusta (dermatitis exfoliativa bullosaa, mukaanlukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi), kielen mustumista ja hampaiden värjäytymistä on todettu.

Pseudomembranoottinen koliitti ja vaikeat akuutit yliherkkyysoireet (esim. anafylaktiset reaktiot) voivat joissakin tapauksissa olla hengenvaarallisia. Sen vuoksi potilaan tulisi välittömästi ottaa yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos sellaisia reaktioita ilmenee yllättäen tai ne ovat odottomattoman voimakkaita (ks. kohta 4.4.).

Jos (epileptisiä) kouristuksia esiintyy, tulee aloittaa tarkoituksenmukaiset ensiaputoimenpiteet (mm. hengitysteiden aukipitäminen ja antikonsulsiivien kuten diatsepaamin tai barbituraattien antaminen).

Allergisten reaktioiden yhteydessä on käynnistettävä välttämättömät ensiaputoimet.

4.9 Yliannostus

Myrkytysoireet

Yliannostustapauksessa oireet ovat paljolti kuvattujen haittavaikutusten mukaisia (ks. kohta 4.8). Yliannostus voi aiheuttaa maha-suolikanavan oireita kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia sekä mahdollisia neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriötä.

Myrkytyksen hoito

Erityistä vasta-ainetta ei ole.

Yliannostustapauksissa hoitona on oksennuttaminen tai mahahuutelu ja niiden jälkeen aktiivihien ja osmoottisesti aktiivisen laksatiivin (natriumsulfaatin) antaminen. Neste- ja elektrolyyttitasapaino tulee säilyttää. Kouristuksia voidaan hoitaa antamalla diatsepaamia. Muu oireiden hoito tulisi olla oireenkukaista. Vakavan muniaisvajaatoiminnan yhteydessä tulisi suorittaa hemodialyysi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiseen käyttöön tarkoitettut antibakteriaaliset aineet. Penisilliinien yhdistelmävalmisteet, myös beetalaktamaasin estäjät ATC-koodi: J01CR02.

Vaikutusmekanismi

Amoksisilliini on laajakirjainen antibiootti. Se on happostabiili aminopenisilliini, joka hydrolysoituu tavallisten beetalaktamaasientsyymien vaikutuksesta. Klavulaanihapon beetalaktamaaseja estävä vaikutus laajentaa amoksisilliinin vaikutuksen suurempaan joukkoon mikro-organismeja, joista useat ovat resistenttejä muille beetalaktaamiantibiooteille.

Klavulaanihapolla on vain heikko antibakteriaalinen vaikutus. Klavulaanihappo on beetalaktaamiyhdiste, rakenteellisesti samankaltainen kuin amoksisilliini ja muut penisilliinit, mutta sillä on myös säilynyt beetalaktaamiryhmän esiasteen amidisidos.

Klavulaanihapon pääominaisuus on sen entsyymejä estävä vaikutus, joka suojelee amoksisilliiniä useimpien yleisten beetalaktamaasien hajottavalta vaikutukselta ((stafylokokkien ja gramnegatiivisten bakteerien, plasmidivälitteisten (TEM, OXA) ja kromosomivälitteisten luokan II ja IV (Richmond) beetalaktamaasit)). Näitä beetalaktamaaseja esiintyy mm. seuraavissa mikro-organismeissa *E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* ja *H. Influenza*.

Klavulaanihappo ei kuitenkaan kykene estämään AmpC (luokka I) beetalaktamaaseja, joita eräät gramnegatiiviset basillit voivat tuottaa, eikä metallobeetalaktamaaseja. Sen vuoksi organismit, jotka normaalisti olisivat herkkiä amoksisilliinille, mutta ovat omaksuneet kyvyn tuottaa joitain näistä entsyymeistä sellaisina määrinä, että amoksisilliini tulee inaktiiviseksi, eivät ole herkkiä amoksisilliini/klavulanaatille.

Raja-arvot:

Useiden tärkeiden patogeenien MIC raja-arvot (NCCLS:n mukaan) amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmävalmisteelle luokitellaan ”herkiksi” (S), ”suhteellisen herkiksi” (I) tai ”resistenteiksi” (R) ja ne ovat seuraavia:

Enterobacteriaceae:		
S ≤ 8/4 mg/l	I = 16/8 mg/l	R ≥ 32/16 mg/l
Staphylococcus -lajit		
S ≤ 4/2 mg/l		R ≥ 8/4 mg/l
Haemophilus -lajit		
S ≤ 4/2 mg/l		R ≥ 8/4 mg/l
Streptococcus pneumonia		
S ≤ 0.5/0.25 mg/l	I = 1/0.5 mg/l	R ≥ 2/1 mg/l

Amoksisilliini/klavulaanihapon vaikutuskirjo

Resistenssi vaihtelee maantieteellisesti ja ajallisesti, joten aluekohtainen tieto kyseessäolevan organismin resistenssistä on tarpeen, varsinkin hoidettaessa vakavia infektioita. Mikro-organismit, jotka on luokiteltu suhteellisen herkiksi tai resistenteiksi yleisesti hyväksytyjen raja-arvojen (ks. taulukko) tai vallitsevan tiedon perusteella, voivat olla herkkiä hoitotilanteessa infektiokohdasta riippuen. Taulukko on siksi vain suuntaa antava amoksisilliini/klavulaanihapolle herkistä mikrobeista. Joissakin tapauksissa on myös esitetty Euroopan alueen resistenssilukuja yksittäisille mikro-organismeille.

Patogeenien herkkyys ja vallitseva resistenssi EU alueella amoksisilliini/klavulaanihapolle.

Mikro-organismi	Vallitseva
-----------------	------------

	resistenssi EU alueella*
HERKÄT	
<i>Grampositiiviset aerobit</i>	
Enterococcus faecalis	<1%
Listeria monocytogenes	
Staphylococcus aureus (metisilliiniherk)	
Streptococcus pneumonia ¹	0 - 23.4%
Streptococcus pyogenes ¹	
<i>Gramnegatiiviset organismit</i>	
Brucella -lajit	
Bordetella pertussis	
Haemophilus influenza	< 1%
Legionella pneumophila	
Moraxella catarrhalis ¹	0%
Neisseria gonorrhoea	
Neisseria meningitidis	
Proteus mirabilis	2.7-3.6% ²
Salmonella -lajit.	15 %
Anaerobes	
Bacteroides fragilis	
Clostridium difficile	
Clostridium perfringens	
Clostridium -lajit	
Peptostreptococcus -lajit	
SUHTEELLISEN HERKÄT	
Gramnegatiiviset organismit	
Escherichia coli ¹	0 - 16.7%
Klepsiella pneumoniae ¹	0 - 9.1%
Proteus vulgaris	
Shigella –lajit	Up to 21% ³
RESISTENTIT	
<i>Grampositiiviset organismit</i>	
Staphylococcus aureus (metisilliini-Resistentti)	Up to 79%
Enterococcus faecium	
<i>Gramnegatiiviset organismit</i>	
Enterobacter Aerogenes	
Enterobacter cloacae	82%
Morganella morganii	94.3%
Pseudomonas aeruginosa	
Serratia –lajit.	
Providencia rettgeri	
<i>Muut</i>	
Legionellae	
Chlamydia	

Mycoplasma	
Rickettsia	

- 1) Kliininen teho on osoitettu herkille isolaateille hyväksytyissä indikaatioissa.
- 2) Perustuu Ranskasta saatuihin tietoihin.
- 3) Perustuu Espanjasta saatuihin tietoihin.

* Paikalliset tiedot resistenttien mikro-organismien epidemiologiasta tulisi ottaa huomioon.

5.2 Farmakokinetiikka

Amoksisilliini:

Amoksisilliinin absoluuttinen hyötyosuus on annoksesta riippuen noin 72 - 94 %. Annoksilla 250 mg:sta 750 mg:aan hyötyosuus (AUC ja/tai määrä virtsassa) on suoraan riippuvainen annoksesta. Suuremmilla annoksilla suhteellinen imeytyminen vähenee. Ravinto ei vaikuta imeytymiseen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1- 2 tunnin kuluttua amoksisilliinin antamisesta. Laskettu jakautumistilavuus on 0,3 - 0,4 l/kg ja sitoutuminen seerumin proteiineihin 17-20 %. Amoksisilliini diffundoituu istukan läpi, ja pieni osa annoksesta erittyy äidinmaitoon.

Amoksisilliini erittyy suureksi osaksi munuaisten kautta ($52 \pm 15\%$ annoksesta muuttumattomana lääkeaineena 7 tunnin kuluessa) ja pieni osa erittyy sappeen. Kokonaispuhdistuma on noin 250 - 370 ml/min. Kun munuaistoiminta on normaali, amoksisilliinin puoliintumisaika seerumissa on noin 1 tunti (0,9 - 1,2 h). Jos kreatiniinipuhdistuma on 10 - 30 ml/min, se on noin 6 tuntia, ja anuriassa 10 -15 tuntia. Amoksisilliini voidaan poistaa hemodialyysillä.

Klavulaanihappo:

Klavulaanihapon absoluuttinen hyötyosuus on noin 60 %, ja siinä esiintyy huomattavia yksilöllisiä eroja. Ravinto ei vaikuta imeytymiseen. Klavulaanihapon huippupitoisuus saavutetaan 1 - 2 tunnissa. Laskettu jakautumistilavuus on noin 0,2 l/kg, ja sitoutuminen seerumin proteiineihin noin 22 %. Klavulaanihappo diffundoituu istukan läpi. Sen erittymisestä äidinmaitoon ei ole toistaiseksi tietoa.

Lääkeaine metaboloituu osittain (noin 50 - 70 %:sesti) ja noin 40 % erittyy munuaisten kautta (18 - 38 % annoksesta muuttumattomana lääkeaineena). Kokonaispuhdistuma on noin 260 ml/min. Kun munuaiset toimivat normaalisti, klavulaanihapon puoliintumisaika seerumissa on noin 1 tunti. Jos kreatiniinipuhdistuma on 20 - 70 ml/min, se on noin 2,6 tuntia, ja anuriassa 3 - 4 tuntia. Klavulaanihappo voidaan poistaa hemodialyysillä.

Amoksisilliinin ja klavulaanihapon välillä ei ole toistaiseksi havaittu farmakologisesti merkittäviä interaktioita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus sekä täysi-ikäisissä että vastasyntyneissä eläimissä on hyvin alhainen. Klavulaanihapon (kaliumsuola) LD₅₀ määritetään kaliumpitoisuuden perusteella. Klavulaanihapon (kaliumsuola) antaminen yhdessä amoksisilliinin kanssa ei johda odottamattomaan synergistiseen toksisuuteen.

Krooninen toksisuus

Lieviä hematologisia ja veren kemiallisten arvojen muutoksia todettiin ainoastaan suurten annosten (20 - 50 kertaa ihmisillä käytettävä enimmäisannos) yhteydessä. Muutokset korjautuivat täysin hoidon lopettamisen jälkeen.

Mutageenisuus ja tumorigenisuus

In vitro ja *in vivo* -tutkimuksissa ei havaittu merkkejä amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmän mutageenisista vaikutuksista.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä suoritetuissa tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia raskauteen, sikiökuolleisuuteen tai epämuodostumien esiintyvyyteen annoksilla up to 1000 mg/kg/vrk. Annettaessa 200 tai 500 mg/kg/vrk rotille ravinnon mukana raksauden ja imetyksen aikana vastasyntyneitten paino oli selvästi alempi kuin vertailuryhmässä. Epämuodostumia tai muita anomalioita ei havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Kinoliinikeltainen (E104)
Titaanidioksidi (E171)
Krospovidoni
Povidoni (K25)
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Steariinihappo
Makrogoli 6000
Hypromelloosi
Sakkariinatrium
Vanilja-makuaine (Maltodekstriini, Sakkaroosi, Propyleeniglykoli)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Lasipurkki: 3 vuotta.

Läpipainopakkaus: 2 vuotta.

6.4 Säilytys

Lasipurkki: Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

Läpipainopakkaus: Säilytä alle 30⁰C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 12, 14, 15, 20, 30 40 tai 100 (5 x 20) tablettia ruskeassa lasipurkissa (luokka III), jossa alumiinikerrosuljin ja siihen sijoitettu kuivatusaine (molekyyliseula ja valkoinen geeli), tai läpipainopakkauksessa (Al/Al).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Alternova A/S
Lodshusvej 11
DK-4230 Skælskør
Tanska/Danmark

8. MYYNTILUVAN NUMERO

NAM 18059

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.3.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.06.2010