

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amoxin comp 80 mg/ml jauhe oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml käyttövalmista oraalisuspensiota (vast. 0,160 g jauhetta) sisältää:

Amoksisilliiniä	80 mg
vastaten amoksisilliinitrihydraattia	91,8 mg
Klavulaanihappoa	11,4 mg
vastaten kaliumklavulanaattia	13,6 mg

Apuaineet: aspartaami.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.

Vaalea jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Amoxin comp 80 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

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

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

Aikuisten ja ≥ 40 kg painavien lasten kokonaisvuorokausiannos on tätä amoksisilliini-klavulaanihapon 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 amoksisilliini-klavulaanihapon lääkemuotoa käytettäessä 1000–2800 mg amoksisilliinia/143–400 mg klavulaanihappoa, kun lääke annetaan alla olevan suosituksen mukaisesti. Jos tarvitaan suurempaa päivittäistä amoksisilliiniannosta, suositellaan toisen amoksisilliini-klavulaanihappo –valmisteen valitsemista, jotta vältetään tarpeettoman suurilta päivittäisiltä klavulaanihappoannoksilta (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).

Aikuiset ja ≥ 40 kg painavat lapset

Suosittelun annos:

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

Alle 40 kg painavat lapset

Suosittelun annos:

- 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 amoksisilliini-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 amoksisilliini-klavulaanihapon 7:1 formulaatioiden käyttöä alle 2 kuukauden ikäisillä lapsilla. Annossuosituksia ei sen vuoksi voida antaa tälle potilasryhmälle.

Äläkäytä potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Potilaille, joiden kreatiiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, ei suositella käytettäväksi amoksisilliini-klavulaanihappo -valmisteita, 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

Amoxin comp 80 mg/ml oraalisuspensio otetaan suun kautta.

Annos tulee ottaa 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, käännetään ylösalaisin ja ravistetaan. Pulloa ravistetaan ennen jokaista annosta (ks. kohta 6.6).

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-klavulaanihakosta 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 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-klavulaanihappohoito on lopetettava ja aloitettava sopiva vaihtoehtoinen hoito.

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

Tämä amoksisilliini-klavulaanihappo -valmiste 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 tulee välttää, jos epäillään mononukleoosei-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 mikrobien 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-klavulaanihappo -hoidon 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 antibioottihoitoon liittyvää koliittia esiintyy, amoksisilliini-klavulaanihappo -hoito 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 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, tulisi 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 positiiviseen 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.

Amoxin comp 80 mg/ml oraalisuspensio sisältää 1,7 mg/ml aspartaamia, joka on fenyyialaniinin lähde. Valmisteen annostelussa fenyyliketonuriaa sairastaville henkilöille tulee noudattaa varovaisuutta.

Tämä lääkevalmiste sisältää glukoosia ja maltodekstriiniä. Potilaiden, jotka sairastavat harvinaista glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriötä, ei tule käyttää tätä valmistetta.

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. 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 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 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)

<i>Infektiot</i>	
mukokutaanainen kandidiaasi	yleinen
resistenttien mikrobien lisääntyminen	tuntematon
<i>Veri ja imukudos</i>	
korjautuva leukopenia (myös neutropenia)	harvinainen
trombosytopenia	harvinainen
korjautuva agranulosytoosi	tuntematon
hemolyyttinen anemia	tuntematon
vuotoajan ja protrombiiniajan pidentyminen ¹	tuntematon
<i>Immuunijärjestelmä¹⁰</i>	
angioneuroottinen ödeema	tuntematon
anafylaksi	tuntematon
seerumisairauden kaltainen oireyhtymä	tuntematon
allerginen vaskuliitti	tuntematon
<i>Hermosto</i>	
huimaus	melko harvinainen
päänsärky	melko harvinainen
korjautuva hyperaktiivisuus	tuntematon
kouristukset ²	tuntematon
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
ripuli	yleinen
pahoinvointi ³	yleinen
oksentelu	yleinen
ruoansulatushäiriöt	melko harvinainen
antibiootihoidon yhteydessä esiintyvä suolitulehdus ⁴	tuntematon
musta nukkainen kieli	tuntematon
hampaiden värjäytyminen ¹¹	tuntematon
<i>Maksa ja sappi</i>	
ASAT- ja/tai ALAT-arvojen nousu ⁵	melko harvinainen
hepatiitti ⁶	tuntematon
kolestaattinen keltaisuus ⁶	tuntematon
<i>Iho ja ihonalainen kudokset⁷</i>	
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
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	
interstitiaalfriitti	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 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 tulee lopettaa (ks. kohta 4.4).

⁸ Ks. kohta 4.9

⁹ Ks. kohta 4.3

¹⁰ Ks. kohta 4.4

¹¹ Pinnallista hampaiden värjäytymistä lapsilla on raportoitu hyvin harvoin. Hyvä suuhygienia voi estää hampaiden värjäytymistä. Värjäymät voidaan yleensä poistaa harjaamalla.

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.

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 hemodialysillä.

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 amoksisilliiniin vaikutuskirjo ei yksinään kata organismeja, jotka tuottavat näitä entsyymejä.

Klavulaanihappo on beetalaktaami, joka on rakenteellisesti sukua penisilliinille. Se inaktivoi joitakin beetalaktamaasi-entsyymejä estäen siten amoksisilliiniin 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-klavulaanilahapelle:

- 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> 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 ¹	≤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 Resistenttien 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

Gram-positiiviset aerobiset mikro-organismit:

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (metisilliinille herkkä)£

koagulaasi-negatiiviset stafylokokit (metisilliinille herkkä)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes ja muut beetahemolyyttiset streptokokit

Streptococcus viridans –ryhmä

Gram-negatiiviset aerobiset mikro-organismit:

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella 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-klavulaanilahapelle.

¹ *Streptococcus pneumoniae* -kantoja, jotka ovat resistenttejä penisilliinille, ei pidä hoitaa tällä amoksisilliini-klavulaanihappovalmisteella (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. Amoksisilliini-klavulaanihappo 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 (\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 875mg/125mg	875	11,64 $\pm 2,78$	1,5 (1,0-2,5)	53,32 $\pm 12,31$	1,19 $\pm 0,21$
klavulaanihappo					
AMX/CA 875mg/125mg	125	2,18 $\pm 0,99$	1,25 (1,0-2,0)	10,16 $\pm 3,04$	0,96 $\pm 0,12$
AMX – amoksisilliini, CA - klavulaanihappo * mediaani (vaihteluväli)					

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

Jakautuminen

Noin 25 % plasman koko klavulaanihappopitoisuudesta ja 18 % plasman koko amoksisilliini-pitoisuudesta 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 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-klavulaanihappo -tabletin kerta-annoksen jälkeen. Eri tutkimuksissa on todettu, että virtsaan erittyy 24 tunnin kuluessa 50-85 % amoksisilliinista ja 27-60 % klavulaanihaposta. Klavulaanihaposta suurin osa erittyy 2 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 enneaikaisesti syntyneiden) ensimmäisen elinviikon aikana annostiheys ei saisi ylittää kahta kertaa vuorokaudessa munuaisista riippuvan poistumisreitien kypsytymättömyyden vuoksi.

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

Sukupuoli

Annattaessa 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 turvattava riittävät klavulaanihappopitoisuudet (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-klavulaanihapolla tehdyt toistuvan annostelun toksisuutta tarkastelevat tutkimukset koirilla osoittivat mahaärseystä ja oksentelua sekä kielen värjäytymistä.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty Amoxin comp 80 mg/ml oraalisuspensiolla eikä sen komponenteilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Sitruunahappo

Trinatriumsitraatti

Aspartaami(E951)

Talkki

Guar-galaktomannaani

Piidioksidi

Sitruuna-aromi (luontaiset aromit, luontaisen kaltaiset aromit, glukoosi, maltodekstriini, butyylihydroksianisoli E320)

Persikka-aprikoosiaromi (luontaiset aromit, luontaisen kaltaiset aromit, maltodekstriini, butyylihydroksianisoli E320, sorbitolisiirappi E420)

Appelsiiniaromi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3. Kesto aika

2 vuotta.

Käyttövalmis oraalisuspensio säilyy 7 vuorokautta 2 – 8 °C:ssa.

6.4. Säilytys

Käyttövalmis suspensio on säilytettävä jääkaapissa (2-8 °C) ja käytettävä 7 vuorokauden kuluessa.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alkuperäispakkaus sisältää

- ruskea lasipullo (tyypin III lasia), 60 ml, 120 ml tai 150 ml
- suojakalvoinen kierrekorkki
- mitta-asteikollinen annosruisku (5 ml) 60 ml:n pulloille (pakkauskoot 35 ml, 50 ml, 60 ml)
- mittalusikka (5 ml) 120 ml:n (pakkauskoot 70 ml, 75 ml, 100 ml) ja 150 ml:n pulloille (pakkauskoko 140 ml)

1 pullo sisältää 5,88 g jauhetta (35 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

1 pullo sisältää 8,40 g jauhetta (50 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

1 pullo sisältää 10,10 g jauhetta (60 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

1 pullo sisältää 11,80 g jauhetta (70 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

1 pullo sisältää 12,60 g jauhetta (75 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

1 pullo sisältää 16,50 g jauhetta (100 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

1 pullo sisältää 23,10 g jauhetta (140 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Valmisteen toimittamisen yhteydessä oraalisuspensio valmistetaan seuraavan ohjeen mukaan:

Avattuasi pullon poista kalvo varovasti kokonaan ennen kuin valmistat oraalisuspension. Täytä pullo

vedellä juuri rengasmerkin alapuolelle ja ravista heti huolellisesti. Lisää tämän jälkeen vettä tarkasti rengasmerkkiin asti ja ravista uudelleen voimakkaasti. Ravista pulloa hyvin aina ennen lääkeannoksen ottamista.

31,9 ml vettä lisätään 35 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten.
45,5 ml vettä lisätään 50 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten.
54,6 ml vettä lisätään 60 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten.
63,7 ml vettä lisätään 70 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten.
68,3 ml vettä lisätään 75 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten.
89,3 ml vettä lisätään 100 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten.
125,0 ml vettä lisätään 140 ml oraalisuspensioerän valmistamista varten.

Käyttövalmis oraalisuspensio on värittään luonnonvalkoista.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

18292

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.12.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.5.2010