

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

PANKLAV 2X
875 mg + 125 mg, film tableta
amoksicilin, klavulanska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 film tableta sadrži:

amoksicilin 875 mg (u obliku amoksicilin, trihidrata)
klavulanska kiselina 125 mg (u obliku kalijum-klavulanata , razblaženog)

Za pomoćne materije vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Panklav 2X, 875 + 125 mg, film tablete - ovalne, bijele do skoro bijele, bikonveksne film tablete, sa podeonom crtom na jednoj strani, blijedožute na presjeku. Podeona crta služi samo da olakša gutanje, a ne za podjelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek PANKLAV 2X je indikovano za primjenu u terapiji sljedećih infekcija odraslih osoba i djece navedenih u daljem tekstu (vidjeti Odjeljak 4.2, Odjeljak 4.4 i 5.1):

- akutnog bakterijskog sinuzitisa (dijagnostički potvrđenog)
- Akutni otitis media
- akutnih egzacerbacija hroničnog bronhitisa (dijagnostički potvrđenog)
- vanbolnički stečene pneumonije
- cistitisa
- pijelonefritisa
- infekcija kože i mekih tkiva, posebno celulitisa, ugriza životinjskog porijekla, teških dentalnih apscesa sa celulitisom koji se širi
- Infekcije kostiju i zglobova, posebno osteomijelitis

Potrebno je uzeti u obzir zvanične preporuke o adekvatnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

U čitavom tekstu doze su izražene prema sadržaju amoksicilina/klavulanske kiseline, izuzev u slučaju kada su izražene doze pojedinačnih komponenti.

Prilikom odabira doze Panklava u liječenju pojedinačne infekcije treba uzeti u obzir:

- Očekivane patogene i njihovu osjetljivost na antibakterijske lijekove (vidjeti odjeljak 4.4)
- Težinu i lokalizaciju infekcije
- Starosnu dob, tjelesnu masu i renalnu funkciju pacijenta, u skladu sa niže navedenim podacima.

Ukoliko je neophodno potrebno je uzeti u obzir primjenu alternativnih oblika i jačina lijeka koji sadrži amoksicilin i klavulansku kiselinu (npr. koji obezbjeđuju dostupnost viših doza amoksicilina i/ili različite odnose koncentracija amoksicilina i klavulanske kiseline) (vidjeti Odjeljak 4.4 i Odjeljak 5.1).

Kod odraslih i djece tjelesne mase 40 kg i više, ova formulacija Panklava 2X obezbjeđuje ukupnu dnevnu dozu od 1750 mg amoksicilina/250 mg klavulanske kiseline uz primjenu dva puta dnevno i 2625 mg amoksicilina/375 mg klavulanske kiseline uz primjenu tri puta dnevno, kad se primjenjuje kako je preporučeno u daljnjem tekstu.

Za djecu tešku < 40 kg ovaj oblik lijeka Panklav osigurava najveću ukupnu dnevnu dozu od 1000-2800 mg amoksicilina/143-400 mg klavulanske kiseline, kada se primjenjuje kao što je niže preporučeno.

Dužina terapije se određuje na osnovu odgovora pacijenta na lijek. Neke infekcije (npr. osteomijelitis) zahtjevaju duži period liječenja. Liječenje ne bi smjelo trajati duže od 14 dana bez pregleda pacijenta (vidjeti odjeljak 4.4 koji se odnosi na produženu terapiju).

Odrasli i djeca tjelesne mase 40 kg i više

Preporučene doze:

- Standardna doza (za sve indikacije): 875 mg/125 mg dva puta dnevno;
- Više doze (posebno kod infekcija kao što su otitis media, sinusitis, infekcije donjeg dijela respiratornog trakta i infekcije urinarnog trakta): 875 mg/125 mg tri puta dnevno

Djeca tjelesne mase manje od 40 kg

Djeca se mogu liječiti Panklav 2x tabletama ili oralnom suspenzijom.

Preporučene doze:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dnevno do 45 mg/6,4 mg/kg/dnevno koje se daju podijeljeno u dvije odvojene doze;

- do 70 mg/10 mg/kg/dnevno koje se daju podijeljeno u dvije odvojene doze mogu se razmotriti za neke infekcije (kao što su upale srednjeg uha, sinusitis i infekcije donjeg respiratornog trakta).

Budući da se tableta ne može podijeliti na jednake doze, djeca lakša od 25 kg ne smiju koristiti Panklav 2x film tablete.

Tablica u nastavku prikazuje primljenu dozu (mg/kg tjelesne težine u djece težine od 25 do 40 kg nakon primjene jedne tablete 875 mg/125 mg)

Tjelesna težina [kg]	40	35	30	25	Preporučena pojedinačna doza [mg/kg tjelesne težine] (vidjeti iznad)
Amoksisicilin [mg/kg tjelesne težine] po pojedinačnoj dozi (1 film tableta)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 - 22,5 (do 35)
Klavulanska kiselina [mg/kg tjelesne težine] po pojedinačnoj dozi (1 film tableta)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 - 3,2 (do 5)

Djeca lakša od 25 kg trebaju se liječiti s Panklav 2x suspenzijom.

Ne postoje klinički podaci za oblik lijeka Panklav 7:1 koji se odnosi na doze više od 45 mg/6,4 mg po kg po danu za djecu mlađu od 2 godine.

Ne postoje klinički podaci za oblik lijeka Panklav 7:1 za bolesnike mlađe od 2 mjeseca. Ne može se predložiti doziranje za tu populaciju.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doza.

Oštećena funkcija bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doza kod pacijenata sa klirens kreatininom (CrCl) većim od 30 ml/min.

Kod pacijenata sa klirens kreatininom manjim od 30 ml/min, ne preporučuje se primjena Panklav doznih jačina sa omjerom amoksisicilina u odnosu na klavulansku kiselinu 7:1, jer nema dostupnih preporuka vezanih za prilagođavanje doza.

Oštećena funkcija jetre

Dozirati pažljivo uz praćenje funkcije jetre u redovnim intervalima (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4).

Način primjene

Panklav film tablete su za oralnu primjenu.

Uzmite tablete prije samog obroka da bi se smanjila potencijalna gastrointestinalna netolerancija i optimizirala apsorpcija amoksicilina i klavulanske kiseline.

Liječenje može započeti parenteralno prema Sažetku karakteristika lijeka za intravenski oblik i nastaviti s oralnim oblikom.

4.3. Kontraindikacije

Hipersenzitivnost na aktivne sastojke, peniciline ili na bilo koje pomoćne sastojke navedene u poglavlju 6.1.

Anamneza teške neposredne hipersenzitivne reakcije (npr. anafilaksa) na drugi beta-laktame lijekove (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam).

Anamneza žutice/oštećenja funkcije jetre zbog amoksicilin/klavulanske kiseline (vidjeti 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Prije početka terapije amoksicilin/klavulanskom kiselinom, potrebno je pažljivo ispitati vezano za prethodne hipersenzitivne reakcije na peniciline, cefalosporine ili beta-laktamske lijekove (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.8).

Prijavljene su teške i povremene fatalne hipersenzitivne (uključujući anafilaktoidne reakcije i teške kožne nuspojave) reakcije kod pacijenata na penicilin terapiji. Ove reakcije su više vjerovatne da se jave kod pojedinaca sa anamnezom o penicilin hipersenzitivnosti i kod atopičnih pojedinaca. Ukoliko se javi alergijska reakcija, terapija amoksicilin/klavulanskom kiselinom se mora prekinuti i uvesti adekvatna alternativna terapija.

U slučaju da je dokazana infekcija osjetljivih organizama na amoksicilin onda je potrebno razmotriti prebacivanje sa amoksicilin/klavulanske kiseline na amoksicilin terapiju prema zvaničnim smjernicama.

Ova dozna jačina Panklava nije odgovarajuća za primjenu kad je visok rizik da su navodni patogeni rezistentni na beta-laktamske antibiotike koji nije posredovan beta-laktamazama osjetljivim na inhibiciju klavulanske kiseline. Ova dozna jačina se ne bi trebala koristiti u liječenju penicilin rezistentne *S. pneumoniae*.

Konvulzije se mogu javiti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod onih koji primaju visoke doze (vidjeti odjeljak 4.8).

U slučaju sumnje na infektivnu mononukleozu ne savjetuje se primjena amoksicilina/klavulanske kiseline, obzirom da je nakon primjene amoksicilina pojava morbiliformnog osipa bila udružena sa navedenim stanjem.

Istovremena primjena alopurinola prilikom primjene terapije amoksicilinom može povećati vjerovatnoću za nastanak alergijskih kožnih reakcija.

Produžena primjena lijeka povremeno može dovesti do dominantnog rasta rezistentnih mikroorganizama.

Pojava generalizovanog eritema praćenog groznicom povezanog sa pustulama na početku terapije može biti simptom akutne generalizovane egzantematozna pustuloza (AGEP) (vidjeti odjeljak 4.8). Ova reakcija zahtjeva prekid Panklav 2X terapije i kontraindikovana je bilo kakva naredna primjena amoksicilina.

Amoksicilin/klavulanska kiselina se treba primjenjivati pažljivo kod pacijenata sa dokazanom oštećenom funkcijom jetre (vidjeti odjeljke 4.2, 4.3 i 4.8).

Hepatični događaji su prijavljeni pretežno kod muškaraca i starijih pacijenata i može biti povezana sa produženom terapijom. Ovi događaji su rijetko prijavljeni kod djece. U svim populacijama pacijenata, znakovi i simptomi obično se javljaju tokom ili ubrzo poslije terapije ali u nekim slučajevima možda neće postati očiti do poslije nekoliko sedmica od završetka terapije. Oni su obično reverzibilni. Hepatični događaji mogu biti teški i, u ekstremnim situacijama, prijavljeni su slučajevi sa smrtnim

ishodom. Ovi događaji su se skoro uvijek javljali kod pacijenata sa teškim pridruženim bolestima ili primaju istovremeno lijekove poznate da imaju potencijalne hepatične efekte (vidjeti odjeljak 4.8).

Pojava kolitisa udruženog sa primjenom antibiotika je prijavljena kod skoro svih antibakterijskih agenasa uključujući amoksicilin i može da se razlikuje u težini od blage do životno ugrožene (vidjeti odjeljak 4.8). Zbog toga, važno je to imati u vidu kod ove dijagnoze kod pacijenata sa postojećom dijarejom tokom ili u naknadnoj terapiji sa bilo kojim antibiotikom. U slučaju pojave kolitisa udruženog sa primjenom antibiotika potrebno je odmah prekinuti sa primjenom lijeka PANKLAV 2X, posavjetovati se sa ljekarom i započeti odgovarajuću terapiju. Antiperistaltici su kontraindikovani u ovoj situaciji.

Savjetuje se periodična procjena funkcije sistema organa, uključujući renalnu, hepatičnu i hematopoetsku funkciju tokom produžene terapije.

Produženje protrombinskog vremena je rijetko prijavljeno kod pacijenata koji primaju amoksicilin/klavulansku kiselinu. Potrebno je preduzeti odgovarajuće mjere praćenja kad se antikoagulansi propišu istovremeno. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze oralnih antikoagulanasa da bi se održavao željen nivo antikoagulacije (vidjeti odjeljke 4.5 i 4.8).

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, doza bi se trebala prilagoditi prema stepenu oštećenja (vidjeti odjeljak 4.2).

Kod pacijenata sa smanjenom proizvodnjom urina, kristalurija je veoma rijetko bila uočena, pretežno kod parenteralne terapije. Tokom primjene visokih doza amoksicilina, savjetuje se održavanje adekvatnog unosa tečnosti i proizvodnje urina da bi se smanjila mogućnost amoksicilin kristalurije. Kod pacijenata sa kateterom u mokraćnom mjehuru, redovna provjera prohodnosti katetera se treba održavati (vidjeti odjeljak 4.9).

Tokom terapije amoksicilinom, metode enzimske glukoza-oksidaze se treba primjenjivati kad god se vrši testiranje prisustva glukoze u urinu zato što se mogu javiti lažno pozitivni rezultati sa neenzimskim metodama.

Prisustvo klavulnaskе kiseline u Panklavu 2X može uzrokovati nespecifično vezivanje IgG i albumina za membrane crvenih krvnih ćelija što dovodi do lažno pozitivnog Coombs-ovog testa.

Bilo je izvještaja o rezultatima pozitivnog testa koristeći Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test kod pacijenata koji su primali amoksicilin/klavulansku kiselinu koji su naknadno utvrđeni da nemaju *Aspergillus* infekciju. Prijavljene su ukrštene reakcije ne-*Aspergillus* polisaharida i polifuranoza sa Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testom. Zbog toga, rezultati pozitivnog testa kod pacijenata koji primaju amoksicilin/klavulansku kiselinu treba pažljivo tumačiti i potvrditi sa drugim dijagnostičkim metodama.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilin antibiotici su u velikoj upotrebi u praksi bez izvještaja o interakciji. Međutim, u literaturi postoje slučajevi povišenog internacionalnog normalizovanog omjera (INR) kod pacijenata na terapiji održavanja acenokumarolom ili varfarinom i propisanom terapijom amoksicilina. Ukoliko je zajednička primjena neophodna, protrombinsko vrijeme ili INR treba pažljivo pratiti pri dodavanju ili povlačenju amoksicilina. Pored toga, prilagođavanje doze oralnih antikoagulanasa možda će biti potrebna (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti ekskreciju metotreksata uzrokujući potencijalni porast toksičnosti.

Probenecid

Istovremena primjena sa probenecidom se ne preporučuje. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istovremena primjena sa probenecidom može rezultirati povećanjem i produženjem nivoa amoksicilina u krvi ali ne i klavulanske kiseline.

Mikofenolat mofetil

Kod pacijenata koji primaju mikofenolat mofetil, prijavljeno je smanjenje u pred-doznim koncentracijama aktivnog metabolita mikofenolne kiseline (MPA) za oko 50% prateći početak terapije oralnim amoksicilinom plus klavulanskom kiselinom. Promjena u pred-doznom nivou možda neće tačno predstaviti promjene u ukupnoj MPA izloženosti. Zbog toga, promjena doze mikofenolat mofetila obično ne bi bila potrebna u nedostatku kliničkog dokaza disfunkcije grafta. Međutim, strogo kliničko praćenje je potrebno izvoditi tokom kombinacije i kratko poslije antibiotskog liječenja.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u odnosu na trudnoću, embrioni/fetalni razvoj, rođenje ili postnatalni razvoj (vidjeti odjeljak 5.3). Ograničeni podaci o primjeni amoksicilin/klavulanske kiseline tokom trudnoće kod ljudi ne ukazuju na povećan rizik kongenitalnih malformacija. U jednoj studiji kod žena sa prijevremenim porodom, prijevremenom rupturom fetalne membrane je prijavljeno da profilaktičko liječenje amoksicilin/klavulanskom kiselinom je možda povezano sa povećanim rizikom nekrotizirajućeg enterokolitisa kod novorođenčadi. Primjenu treba izbjegavati tokom trudnoće, osim ukoliko ljekar smatra da je neophodna.

Dojenje

Objekti supstance se izlučuju u majčino mlijeko (nisu poznata dejstva klavulanske kiseline na odojčete koje pije majčino mlijeko). Prema tome, moguće su dijareja i gljivična infekcija mukoznih membrana kod odojčeta na majčinom mlijeku, tako da je možda potrebno prekinuti dojenje. Mogućnost senzibilizacije mora se uzeti u obzir. Amoksicilin/klavulanska kiselina treba da se koristi tokom dojenja samo nakon ljekarove koristi/rizik procjene.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu provedena ispitivanja o efektima na sposobnost upravljanjem motornim vozilom i rukovanjem mašinama. Međutim, neželjene dejstva se mogu javiti (npr. alergijske reakcije, vrtoglavica, konvulzije), koje mogu utjecati na upravljanjem motornim vozilom i rukovanjem mašinama (vidjeti odjeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Najčešća neželjena dejstva (ADRs) zabilježena su dijareja, mučnina i povraćanje.

Neželjena dejstva su proizašla iz kliničkih studija i postmarketinskog praćenju sa Panklavom, razvrstan prema MedDRA klasama organa kao što je prikazano dole u tabeli.

Neželjena dejstva su klasifikovana prema sljedećim kategorijama učestalosti:

veoma često ($\geq 1/10$);

često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

manje često ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$);

rijetko ($\geq 1/10000$ do $\leq 1/1000$);

veoma rijetko ($\leq 1/10000$);

nepoznato (ne može se odrediti na osnovu dostupnih podataka).

<u>Infekcije i infestacije</u>	
Mukokutana kandidijaza	Često
Prekomjieran rast neosjetljivih organizama	Nepoznato
<u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u>	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Rijetko
Trombocitopenija	Rijetko
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznato
Hemolitička anemija	Nepoznato
Produženo vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme ¹	Nepoznato
<u>Poremećaji imunog sistema¹⁰</u>	
Angioneurotski edem	Nepoznato
Anafilaksa	Nepoznato
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>	
Vrtoglavica	Manje često
Glavobolja	Manje često
Reverzibilna hiperaktivnost	Nepoznato

Konvulzije ²	Nepoznato
Aseptični meningitis	Nepoznato
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>	
Dijareja	Veoma često
Mučnina ³	Često
Povraćanje	Često
Slabo varenje	Manje često
Antibiotiski-povezan kolitis ⁴	Nepoznato
Crni dlakavi jezik	Nepoznato
<u>Hepatobilijarni poremećaji</u>	
Povišeni nivoi AST i/ili ALT ⁵	Manje često
Hepatitis ⁶	Nepoznato
Holestatska žutica ⁶	Nepoznato
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva ⁷</u>	
Osip na koži	Manje često
Pruritus	Manje često
Urtikarija	Manje često
Eritema multiforme	Rijetko
Stevens Johnson-ov sindrom	Nepoznato
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato
Bulozni ekfolijativni dermatitis	Nepoznato
Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) ⁹	Nepoznato
Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato
<u>Poremećaji bubrega i urinarnog trakta</u>	
Intersticijalni nefritis	Nepoznato
Kristalurija ⁸	Nepoznato
¹ Vidjeti odjeljak 4.4 ² Vidjeti odjeljak 4.4 ³ Mučnina je češće povezana sa višim oralnim dozama. Ukoliko su gastrointestinalne reakcije očite, mogu se smanjiti uzimanjem amoksicilin/klavulanske kiseline prije samog obroka. ⁴ Uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragični kolitis (vidjeti odjeljak 4.4) ⁵ Umjereno povećanje nivoa AST i/ili ALT je zabilježen kod pacijenata liječenih beta-laktam klasom antibiotika, ali značaj ovih nalaza je nepoznat. ⁶ Ova neželjena dejstva su zabilježena kod primjene drugih penicilina i cefalosporina (vidjeti odjeljak 4.4). ⁷ Ukoliko se pojavi bilo koja hipersenzitivna kožna reakcija, liječenje se mora prekinuti (vidjeti odjeljak 4.4). ⁸ Vidjeti odjeljak 4.9 ⁹ Vidjeti odjeljak 4.3 ¹⁰ Vidjeti odjeljke 4.4	

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi predoziranja

Gastrointestinalni simptomi i poremećaj ravnoteže tečnosti i elektrolita mogu biti evidentni. Uočena je amoksicilin kristalurija koja je u nekim slučajevima dovela do renalne insuficijencije (vidjeti odjeljak 4.4).

Konvulzije se mogu javiti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod onih koji primaju visoke doze.

Prijavljeno je da se amoksicilin precipitira u kateterima u mokraćnom mjehuru, pretežno poslije intravenozne primjene velikih doza. Potrebno je održavati redovne provjere prohodnosti (vidjeti odjeljak 4.4).

Liječenje intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi se mogu liječiti simptomatski, sa pažnjom na ravnotežu tečnosti/elektrolita. Amoksicilin/klavulanska kiselina se može izbaciti iz cirkulacije hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamički podaci

Farmakoterapijska grupa: kombinacije penicilina, uključujući inhibitore beta-laktamaze

ATC kod: J01CR02

Mehanizam djelovanja

Amoksicilin je polusintetski penicilin (beta-laktam antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (često ga navode kao penicilin-vezujućih proteina, PBPs) u biosintetskom putu bakterijskih peptidoglikana, koji je integralno strukturni sastojak bakterijskog ćelijskog zida. Inhibicija peptidoglikan sinteze vodi do slabljenja ćelijskog zida, koji je obično praćen ćelijskom lizom i ćelijskom smrću.

Amoksicilin je osjetljiv na razgradnju beta-laktamazama koje proizvode rezistentne bakterije i zbog toga spektar aktivnosti samog amoksicilina ne uključuje organizme koji proizvode ove enzime.

Klavulanska kiselina je beta-laktam strukturno povezana sa penicilinom. Ona inaktivira neke enzime beta-laktamaze i samim tim sprečava inaktivaciju amoksicilina. Sama klavulanska kiselina ne vrši klinički korisni antibakterijski efekat.

Farmakokinetička/farmakodinamička veza

Vrijeme iznad minimuma inhibitorne koncentracije ($T > MIC$) se smatra glavnom odrednicom efikasnosti amoksicilina.

Mehanizam rezistencije

Dva glavna mehanizma rezistencije na amoksicilin/klavulansku kiselinu su:

- Inaktivacija onim bakterijskih beta-laktamazama koje same nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući klasu B, C i D.
- Promjene u penicilin-vezujućim proteinima (PBPs), koje smanjuju afinitet antibakterijskog agensa za target.

Nepropustljivost bakterija ili mehanizama efluks pumpe mogu uzrokovati ili doprinijeti bakterijskoj rezistenciji posebno kod gram-negativnih bakterija.

Granične vrijednosti ('Breakpoints')

MIC granične vrijednosti za amoksicilin/klavulansku kiselinu su one utvrđene od strane Evropskog odbora za antimikrobne testove osjetljivosti (EUCAST)

Organizmi	Granične vrijednosti osjetljivosti (µg/ml)		
	Osjetljivi	Srednje osjetljivi	Rezistentni
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1

<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaza negativne stafilokoke 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
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negativne anaerobne bakterije ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-pozitivne anaerobne bakterije ¹	≤ 4	8	> 8
Granične vrijednosti nevezane za vrste ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Zabilježene vrijednosti su za koncentracije amoksicilina. Za svrhu testiranja osjetljivosti, koncentracija klavulanske kiseline je namještena na 2 mg/l.
² Zabilježene vrijednosti su koncentracije oksacilina.
³ Granične vrijednosti u tabeli su bazirane na graničnim vrijednostima ampicilina.
⁴ Rezistentna granična vrijednost od R>8 mg/l obezbjeđuje da svi izolati sa mehanizmima rezistencije se zabilježe rezistentnim.
⁵ Granične vrijednosti u tabeli su bazirane na graničnim vrijednostima benzilpenicilina.

Prevalencija rezistencije može varirati geografski i sa vremenom za odabrane vrste, lokalnim izvještajem o rezistenciji je poželjna, posebno kod liječenja teših infekcija. Po potrebi, potrebno je tražiti savjet eksperta kad je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitno korištenje agensa kod barem nekih tipova infekcija.

<u>Često osjetljive vrste</u>
<u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-osjetljive) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i ostale beta-hemolitičke streptokoke <i>Streptococcus viridans</i> grupa <u>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Vrste za koje stečena rezistencija može biti problem</u>
<u>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$ <u>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>

Inherentno rezistentni mikroorganizmi
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter</i> <i>reundii</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>
Ostali mikroorganizmi <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Prirodna srednja osjetljivost u nedostatku stečenog mehanizma rezistencije. £ Svi meticilin-rezistentni stafilocoki su rezistentni na amoksicilin/klavulansku kiselinu ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> koji je rezistentan na penicilin ne bi se trebao liječiti sa ovom doznom jačinom amoksicilin/klavulanske kiseline (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4). ² Sojevi sa smanjenom osjetljivošću su zabilježena u nekim zemljama u EU sa učestalošću većom od 10%.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Amoksicilin i klavulanska kiselina su u potpunosti disocirani u vodenom rastvoru pri fiziološkom pH. Oba sastojka se brzo i dobro resorbuju oralnim putem primjene. Prateći oralnu primjenu, amoksicilin i klavulanska kiselina su oko 70% biorasploživie. Plazma profili oba sastojka su slični i vrijeme do maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) u oba slučaja je oko jedan sat.

Farmakokinetički rezultati studije, u kojoj se amoksicilin/klavulanska kiselina (875 mg/125 mg tablete uzimale dva puta dnevno) primjenjivao u stanju posta kod grupe zdravih dobrovoljaca, su prikazani u sljedećoj tabeli.

Srednji (\pm SD) farmakokinetički parametri					
Primjenjena aktivna supstanca(e)	Doza (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} * (h)	PIK _(0-24h) ((μ g.h/ml)	T 1/2 (h)
Amoksicilin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Klavulanska kiselina					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
AMX - amoksicilin, CA - klavulanska kiselina * Medijana (raspon)					

Amoksicilin i klavulanska kiselina koncentracije u serumu postignute sa amoksicilin/klavulanskom kiselinom su slične onima proizvedenim oralnom primjenom ekvivalentnih doza samog amoksicilina ili same klavulanske kiseline.

Distribucija

Oko 25% ukupne klavulanske kiseline u plazmi i 18% ukupnog amoksicilina u plazmi se vežu za protein. Pravidni volumen distribucije je oko 0,3-0,4 l/kg za amoksicilin i oko 0,2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Prateći intravenoznu primjenu, oboje amoksicilin i klavulanska kiselina su pronađeni u žučnoj kesi, adnominalnom tkivu, koži, salu, mišićnom tkivu, sinovijalnim i peritonealnim tečnostima, žuči i gnoju. Amoksicilin se adekvatno ne distribuira u cerebrospinalnu tečnost.

Iz studija na životinjama nema dokaza o značajnoj retenciji u tkivima materijala proizašlih iz lijeka od oba sastojka. Amokcicilin, kao i većina penicilina, može se otkriti u majčinom mlijeku. Tragovi klavulanske kiseline može se također otkriti u majčinom mlijeku (vidjeti odjeljak 4.6).

I amokcicilin i klavulanska kiselina su pokazali da prelaze placentalnu barijeru (vidjeti odjeljak 4.6).

Biotransformacija

Amokcicilin se djelomično izlučuje kroz urin kao neaktivna peniciloinske kiseline u količinama ekvivalentnim 10 - 25% od inicijalne doze. Klavulanska kiselina se ekstenzivno metaboliše kod ljudi i eliminiše u urinu i fecesu i kao ugljen dioksidu u izdahnutom vazduhu.

Eliminacija

Glavni put eliminacije amokcicilina je preko bubrega, dok za klavulansku kiselinu je i preko bubrega i nerenalnih mehanizama.

Amokcicilin/klavulanska kiselina ima srednju eliminaciju poluživota od oko jednog sata i srednji ukupan klirens od oko 25 l/h kod zdravih osoba. Oko 60 do 70% amokcicilina i oko 40 do 65% klavulanske kiseline se izlučuje nepromijenjen u urinu tokom prvih 6 sati nakon primjene pojedinačne doze Panklav 250 mg/125 mg ili 500 mg/125 mg tableta. Različite studije su otkrile da je urinarna ekskrecija za amokcicilin 50-85% i između 27-60% za klavulansku kiselinu za period od preko 24 sata. U slučaju klavulanske kiseline, najveća količina lijeka se izlučuje tokom prvih 2 sata nakon primjene.

Istovremena primjena probenecida usporava ekskreciju amokcicilina ali ne usporava renalnu ekskreciju klavulanske kiseline (vidjeti odjeljak 4.5).

Starosna dob

Eliminacija poluživota amokcicilina je slična za djecu uzrasta oko 3 mjeseca do 2 godine i stariju djecu i odrasle. Kod veoma male djece (uključujući prijevremenu novorođenčad) u prvoj sedmici života interval primjene ne bi smio preći dva puta dnevno zbog nerazvijenosti renalnog puta eliminacije. Zato što kod starijih pacijenata je više vjerovatno da imaju smanjenu renalnu funkciju, potrebno je pažljivo izabrati dozu, i bilo bi korisno pratiti renalnu funkciju.

Pol

Prateći oralnu primjenu amokcicilin/klavulanske kiseline kod zdravih muškaraca i žena, pol nema značajan uticaj na farmakokinetiku ni amokcicilina ni klavulanske kiseline.

Oštećena funkcija bubrega

Ukupan klirens seruma amokcicilin/klavulanske kiseline se proporcijalno smanjuje sa smanjivanjem renalne funkcije. Smanjenje u klirensu lijeka je više naglašen za amokcicilin nego za klavulansku kiselinu, pošto se veći dio amokcicilina izlučuje preko renalnog puta. Zbog toga doze kod oštećene funkcije bubrega moraju sprečiti pretjerano nagomilavanje amokcicilina kod se održavaju adekvatni nivoi klavulanske kiseline (vidjeti odjeljak 4.2).

Oštećena funkcija jetre

Pacijentima sa oštećenom funkcijom jetre trebaju se pažljivo odrediti doze i pratiti funkcija jetre u redovnim intervalima.

5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Neklinički podaci ne otkrivaju posebnu opasnost za ljude bazirano na studijama bezbjednosti farmakologije, genotoksičnosti i toksičnosti za reprodukciju.

Studije toksičnosti ponovljenih doza izvedenih kod pasa sa amokcicilin/klavulanskom kiselinom su pokazale gastričnu iritaciju i povraćanje, i promjena boje jezika.

Studije karcinogenosti nisu provođene sa amokcicilin/klavulanskom kiselinom ili njihovim sastojcima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Panklav 2X, 875 + 125 mg, film tablete

Jezgro tablete:

- celuloza, mikrokristalna
- natrijum skrobglikolat (tip A)
- magnezijum stearat
- silicijum dioksid, koloidni, bezvodni
- butilhidroksianizol

Obloga (film) tablete:

- hipromeloza
- titan dioksid (E 171, C. I. 77891)
- propilenglikol
- talk

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Lijek ne treba koristiti po isteku roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere i upozorenja pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C u originalnom pakovanju u cilju zaštite od svjetlosti i vlage. Čuvati van domašaja djece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Bočica od tamnog stakla (tip III), zatvorena plastičnim zatvaračem sa desikantom (silikagel).

Bočica sadrži 10 ili 14 film tableta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene lijeka

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

PANKLAV 2X, 10x (875 mg + 125 mg), film tableta: 04-07.3-2-11099/19 od 10.06.2020. godine
PANKLAV 2X, 14x (875 mg + 125 mg), film tableta: 04-07.3-2-11753/21 od 03.11.2022. godine

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03.11.2022. godine