

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Xiclav 625 mg (500 mg + 125 mg)
filmom obložena tableta

Amoksicilin/klavulanska kiselina 500mg/125mg

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka 625 mg filmom obložena tableta sadrži 500 mg amoksicilina u obliku amoksicilin trihidrata i 125 mg klavulanske kiseline u obliku kalijum klavulanata.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Duguljaste, bijelo do blago žućkaste filmom obložene tablete, jednostrano utisnute (GG N6), dimenzija 10 x 21 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xiclav 625 mg je indiciran u liječenju sljedećih infekcija kod odraslih i djece (pogledati dio 4.2, 4.4 i 5.1):

- akutni bakterijski sinusitis (adekvatno dijagnosticiran)
- akutni otitis media (akutna upala srednjeg uha)
- akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa (adekvatno dijagnosticiran)
- vanbolnička pneumonija
- cistitis
- pijelonefritis
- infekcije kože i mekog tkiva koje se odnose na celulitis, ujede životinja, ozbiljne zubne apscese i šireći celulitis
- infekcije kosti i zglobova, posebno osteomijelitis.

Potrebno je razmotriti zvanične smjernice o odgovarajućoj upotrebi antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doze se izražavaju kroz sastav amoksicilina i klavulanske kiseline, izuzev ako se doze izražavaju kao pojedinačne komponente.

Za odabranu dozu Xiclava 625 mg za liječnije infekcije kod pacijenta treba uzeti u obzir sljedeće:

- očekivani patogen i njegovu vjerovatnoću rezistentnosti na antibakterijsko sredstvo (pogledati dio 4.4)
- ozbiljnost i mjesto infekcije
- starost, tjelesnu težinu i bubrežnu funkciju pacijenta kao što je prikazano dalje u tekstu.

Primjenu alternativnih formi lijeka (npr. onih koji obezbjeđuju veće doze amoksicilina i/ili različite omjere amoksicilina i klavulanske kiseline) trebalo bi razmatrati ako je potrebno (pogledati dio 4.4. i 5.1.).

Za odrasle i djecu težu od 40 kg ovaj oblik Xiclava 625 mg obezbjeđuje ukupno dnevno doziranje od 1500 mg amoksicilina i 375 mg klavulanske kiseline sa doziranjem kao što je preporučeno dole.

Za djecu lakšu od 40 kg, ovaj oblik Xiclava 625 mg obezbjeđuje maksimalnu dnevnu dozu od 2400 mg amoksicilina i 600 mg klavulanske kiseline, kad se primjenjuje na predloženi način. Ako se smatra da su veće doze amoksicilina potrebne, preporučeno je da se odabere drugi preparat amoksicilina sa klavulanskom kiselinom da bi se izbjegla primjena nepotrebnih visokih doza klavulanske kiseline (pogledati dio 4.4 i 5.1).

Trajanje terapije treba da odredi pacijentov odgovor na nju. Neke infekcije (npr. osteomijelitis) zahtijevaju duži period liječenja. Prije nego se liječenje produži nakon perioda od 14 dana, potrebno je procijeniti stanje pacijenta. (u dijelu 4.4. pogledati tekst koji se odnosi na produženu primjenu lijeka).

Odrasli i djeca teška 40 kg i više

Jedna tableta (500mg/125mg) se uzima 3 puta dnevno.

Djeca lakša od 40 kg

- 20mg/5mg/kg/dnevno do 60mg/15mg/kg/dnevno dato u tri podijeljene doze (svakih 8 sati).

Djeca se mogu liječiti sa Xiclav 625 mg tabletama, kao i drugim kombiniranim formulacijama amoksicilina/klavulanske kiseline kao što su suspenzije ili vrećice sa praškom za pedijatrijske pacijente.

S obzirom da se tablete ne mogu dijeliti, djeca koja su lakša od 25 kg ne smiju da se liječe sa Xiclav 625 mg tabletama.

U sljedećoj tabeli su predstavljene primljene doze (mg/kg tjelesne težine) kod djece tjelesne težine od 25 kg do 40 kg prilikom primjene pojedinačne doze tableta od 500/125 mg.

Tjelesna težina (kg)	40	35	30	25	Pojedinačna preporučena doza (mg/kg TT) (pogledati iznad)
Amoksicilin (mg/kg TT) po pojedinačnoj dozi (1 filmom obložena tableta)	12.5	14.3	16.7	20.0	6.67 - 20
Klavulanska kiselina (mg/kg TT) po pojedinačnoj dozi (1 filmom obložena tableta)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.67 - 5

Djeca starosti do 6 godina i mlađa ili djeca sa tjelesnom težinom manjom od 25 kg trebala bi da se liječe sa Xiclav oralnom suspenzijom.

Klinički podaci nisu dostupni za formulacije amoksicilina/klavulanske kiseline u omjeru 4:1 s obzirom na jačine više od 40 mg/10 mg po kg dnevno za djecu mlađu od 2 godine.

Stariji

Prilagođavanje doze nije neophodno.

Bubrežno oštećenje

Prilagođavanje doze se bazira na maksimalno preporučenoj koncentraciji amoksicilina.

Prilagođavanje doze nije neophodno kod pacijenata sa klirensom kreatinina većim od 30 ml/min.

Odrasli i djeca ≥ 40 kg

Klirens kreatinina: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg dva puta dnevno
Klirens kreatinina manji od 10 ml/min	500 mg/125 mg jednom dnevno
Hemodijaliza	500 mg/125 mg svakih 24 sata, plus 500 mg/125 mg za vrijeme dijalize, ponoviti na kraju dijalize (s obzirom da su serumske koncentracije i amoksicilina i klavulanske kiseline smanjene)

Djeca < 40 kg

Klirens kreatinina:	15 mg/3.75 mg/kg dva puta dnevno (maksimalno 500 mg/125 mg dva puta
---------------------	---

10-30 ml/min	dnevno)
Klirens kreatinina manji od 10 ml/min	15 mg/3.75 mg/kg kao pojedinačno dnevna doza (maksimalno 500 mg/125 mg)
Hemodijaliza	15 mg/3.75 mg/kg jednom dnevno Prije hemodijalize 15 mg/3.75 mg/kg. Da bi se održala cirkulišuća koncentracija lijeka, potrebno je primjeniti 15 mg/3.75 mg/kg nakon hemodijalize.

Oštećenje jetre

Dozirati sa oprezom i pratiti funkciju jetre u redovnim intervalima (pogledati dio 4.3 i 4.4).

Način primjene

Xiclav 625 mg je za oralnu primjenu.

Primjeniti lijek na početku jela da se umanju moguća gastrointestinalna nepodnošljivost i optimizira apsorpcija amoksicilina/klavulanske kiseline.

Terapija se može početi parenteralno prema SmPCu (Sažetku karakteristika lijeka) za intravensku formulaciju i nastaviti sa oralnim preparatom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivne supstance, bilo koji penicilin ili pomoćne supstance (navedeno u dijelu 6.1).
- Podatak iz anamneze o jakoj trenutnoj reakciji preosjetljivosti (npr. anafilaksa) na neki drugi beta laktamski antibiotik (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam).
- Podatak iz anamneze o žutici/jetrenom oštećenju zbog primjene amoksicilina/klavulanske kiseline (pogledati dio 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Prije samog iniciranja terapije sa amoksicilinom/klavulanskom kiselinom, trebalo bi se obaviti pažljivo ispitivanje na reakcije preosjetljivost na peniciline, cefalosporine ili druge beta laktame (pogledati dio 4.3 i 4.8).

Teška i ponekad ozbiljna fatalna reakcija preosjetljivosti (anafilaktoidna, kao i ozbiljne reakcije na koži) se izvještava kod pacijenata na penicilinskoj terapiji. Vjerovatnije je da se ove reakcije javljaju kod osoba sa anamnezom na penicilinsku preosjetljivost i kod osoba sa atopijskom konstitucijom.

Ako se javi alergijska reakcija, terapija sa amoksicilinom/klavulanskom kiselinom mora biti prekinuta, te odgovarajuća alternativna terapija uključena.

U slučaju da je dokazano da je infekcija izazvana sa amoksicilin osjetljivim organizmima, tada bi se trebala razmotriti zamjena terapije amoksicilin/klavulanskom kiselinom sa terapijom amoksicilinom. u skladu sa zvaničnim preporukama.

Xiclav 625 mg nije odgovarajući za primjenu kada postoji visoki rizik da je pretpostavljeni patogen rezistentan ili smanjenje osjetljivosti na beta laktame, što nije posredovano sa osjetljivosti beta laktamaza na inhibiciju sa klavulanskom kiselinom. Ovaj oblik se ne bi trebao koristiti za liječenje penicilin rezistentnog *S. pneumoniae*.

Konvulzije (grčevi) se mogu javiti kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom ili kod onih koji primaju visoke doze (pogledati dio 4.8).

Amoksicilin/klavulanska kiselina bi se trebao izbjegavati ako se sumnja na infektivnu mononukleozu pošto je javljanje morbiliformnog osipa povezano sa stanjima koja idu uz primjenu amoksicilina. Istovremena primjena alopurinola sa amoksicilinom može povećati vjerovatnoću kožnih alergijskih reakcija.

Prolongirana upotreba može rezultirati u rastu neosjetljivih mikroorganizama.

Javljanje na početku terapije generalizovanog eritema sa pustulama može biti simptom akutne generalizovane egzantematozne pustuloze (AGEP)(pogledati dio 4.8). Ova reakcija zahtjeva prekid korištenja Xiclav 625 mg i kontraindikovana je bilo koja dalja primjena amoksicilina.

Amoksisilin/klavulanska kiselina se treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa dokazanim oštećenjem jetre (pogledati dio 4.2., 4.3. i 4.8.).

Promjene u jetri se dominantno javljaju kod muškaraca i starijih pacijenata i mogu biti povezane sa produženom terapijom. Ove promjene se jako rijetko navode kod djece. Kod sve populacije, znakovi i simptomi se obično javljaju za vrijeme ili kratko nakon terapije, ali u nekim slučajevima ne mogu biti uočljivi dok ne prođe nekoliko sedmica od prestanka terapije. Ove promjene su obično reverzibilne. Promjene u jetri mogu biti i teške i u krajnje rijetkim slučajevima, smrtni ishodi se prijavljuju. Ovo se uglavnom javlja kod pacijenata sa ozbiljnom postojećom bolesti ili koji uzimaju pridruženu terapiju za koju se zna da ima potencijalni efekat na jetru (pogledati dio 4.8).

Kolitis prouzrokovan sa antibioticima se prijavljuje kod gotovo svakog antibakterijskog preparata, te može varirati u jačini od blagih do životno ugrožavajućih oblika (pogledati dio 4.8). Zbog toga, važno je razmisliti o ovoj dijagnozi kod pacijenata koji imaju proliv ili za vrijeme ili neposredno nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ako bi se javio kolitis izazvan antibiotikom, primjena Xiclava 625 mg bi se trebala odmah prekinuti, potrebno je obratiti se ljekaru i uključiti odgovarajuću terapiju. Antiperistaltički lijekovi su kontraindikovani kod ovog stanja.

Periodična procjena funkcije organskih sistema, uključujući bubrežnu, jetrenu i hematopoeznu funkciju se savjetuje tokom produžene primjene.

Produženo protrombinsko vrijeme se rijetko izvještava kod pacijenata koji primaju amoksisilin/klavulansku kiselinu. Odgovarajući nadzor bi se trebao sprovesti kad se istovremeno primjenjuju i antikoagulansi. Prilagođavanje doze antikoagulansa može biti neophodno kod održavanja željenog nivoa antikoagulansa (pogledati dio 4.5 i 4.8).

Kod pacijenata sa bubrežnim oštećenjem, doza bi se trebala prilagoditi shodno stepenu oštećenja bubrega (pogledati dio 4.2).

Kod pacijenata sa smanjenim mokrenjem, kristalurijska se javlja vrlo rijetko, uglavnom kod primjene parenteralne terapije. Tokom primjene visokih doza amoksicilina, savjetuje se uzimanje dovoljne količine tečnosti i održavanje mokrenja da bi se smanjila mogućnost javljanja amoksicilinske kristalurije. Kod pacijenata sa urinarnim kateterom, redovno bi se trebao pratiti protok urina (pogledati dio 4.9).

Za vrijeme liječenja sa amoksicilinom, enzimatska metoda sa glukoza oksidazom bi se trebala koristiti kod testiranja prisustva glukoze u urinu, jer se mogu javiti lažno pozitivni rezultati sa ne-enzimskim metodama.

Prisustvo klavulanske kiseline u Xiclav 625 mg može prouzrokovati nespecifično vezivanje IgG i albumina za membranu eritrocita i dati lažno pozitivan Coombsov test.

Postoje izvještaji o pozitivnim rezultatima testa koristeći Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test kod pacijenata koji primaju amoksisilin/klavulansku kiselinu, a za koje je utvrđeno da nemaju infekciju sa *Aspergillusom*. Ukrštene reakcije se izvještavaju sa Bio-Red Laboratories Platelia *Aspergillus* testom kod ne-*Aspergillus* polisaharidnih i polifuranoznih testova. Zbog toga, rezultati pozitivnih testova kod pacijenata koji primaju amoksisilin/klavulansku kiselinu bi se pažljivo trebali interpretirati, te potvrditi drugim dijagnostičkim metodama.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oralni antikoagulanti

Oralni antikoagulanti i penicilinski antibiotici se rasprostranjeno koriste u praksi bez izvještaja o interakcijama. Međutim, u literaturi postoje slučajevi povišenog INR (international normalised ratio) kod pacijenata koji koriste acenokumarol ili varfarin i imaju propisan amoksisilin. Ako je zajednička primjena neophodna, protrombinsko vrijeme ili INR bi se trebalo pažljivo pratiti sa dodatkom ili povlačenjem amoksicilina. Međutim, prilagođavanje doze oralnog antikoagulantata će možda takođe biti neophodno (pogledati dio 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata i prouzrokovati porast toksičnosti.

Probenecid

Istovremena primjena probenecida sa Xiclav 625 mg se ne preporučuje. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istovremena primjena može rezultirati u povišenoj i produženoj koncentraciji nivoa amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

Mikofenolat mofetil

Kod pacijenata koji primjenjuju mofetilmikofenolat, odmah nakon početka primjene oralnog amoksicilina/klavulanske kiseline, uočena su smanjenja koncentracija mikofenolne kiseline (izmjerena neposredno prije primjene sljedeće doze lijeka) na oko 50 %. Promjene nivoa koncentracije neposredno prije primjene sljedeće doze možda neće tačno predstavljati ukupnu izloženost mikofenolnoj kiselini. Zbog toga, promjene doze mikofenolata mofetila nisu neophodne u odsustvu kliničkih dokaza o disfunkciji grafta. Međutim, potrebno je provesti pažljivo kliničko praćenje i kontrolu za vrijeme kombinovane terapije i kratko nakon antibiotskog liječenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije na životinjama nisu pokazale direktni ili indirektni štetni efekat na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili poslijeporođajni razvoj (pogledati dio 5.3). Ograničeni podaci o upotrebi amoksicilin/klavulanske kiseline kod žena tokom trudnoće ne upućuju na porast rizika od urođenih malformacija. U jednoj studiji kod žena sa prijevremenom rupturom fetalne membrane se izvještavalo da profilaktičko liječenje sa amoksicilin/klavulanskom kiselinom može biti udruženo sa povećanim rizikom od nekrotizirajućeg enterokolitisa kod neonatusa. Ovaj lijek ne bi se trebao primjenivati u trudnoći, ukoliko to nije izričita preporuka ljekara.

Dojenje

Kod primjene amoksicilin/klavulanske kiseline, obje supstance se izlučuju u mlijeko (nema podataka o efektima klavulanske kiseline kod djeteta koje se doji). Posljedično, proljev i gljivična infekcija sluznica su moguće kod dojenog malog djeteta, tako da bi se možda tada dojenje trebalo prekinuti. U obzir treba uzeti mogućnost senzitivizacije.

Amoksicilin/klavulanska kiselina bi se trebali koristiti tokom dojenja samo nakon što Vaš ljekar procjeni odnos dobit/rizik.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nema studija koje pokazuju efekte na sposobnost upravljanja vozila i mašina. Međutim, neželjena dejstva se mogu javiti (npr. alergijske reakcije, vrtoglavica, konvulzije) koji mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama (pogledati dio 4.8).

4.8 Neželjena dejstva

Najčešće izvještavana neželjena dejstva lijeka su proljev, mučnina i povraćanje.

Podaci o neželjenim dejstvima lijeka potiču od kliničkih i postmarketinških studija, sortirani od strane MedDRA System Organ Class kao što je navedeno ispod.

Sljedeća terminologija se koristi kod klasifikovanja javljanja neželjenih dejstava:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10,000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije	
Mukokutana kandidijaza	Često
Pretjerani rast neosjetljivih organizama	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Rijetko
Trombocitopenija	Rijetko
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznato

Hemolitička anemija	Nepoznato
Produženo vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme ¹	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sistema¹⁰	
Angioneurotski edem	Nepoznato
Anafilaksa	Nepoznato
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	
Vrtoglavica	Manje često
Glavobolja	Manje često
Reverzibilna hiperaktivnost	Nepoznato
Grčevi/konvulzije ²	Nepoznato
Aseptički meningitis	Nepoznato
Poremećaji probavnog sistema	
Proljev	Vrlo često
Mučnina ³	Često
Povraćanje	Često
Loša probava	Manje često
Kolitis izazvan antibiotikom ⁴	Nepoznato
“Dlakavi crni“ jezik	Nepoznato
Poremećaji hepatobilijarnog sistema	
Porast AST i/ili ALT ⁵	Manje često
Hepatitis ⁶	Nepoznato
Holestatska žutica ⁶	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva⁷	
Osip po koži	Manje često
Svbež	Manje često
Urtikaria	Manje često
Eritema multiforme	Rijetko
Stevens-Johnsonov sindrom	Nepoznato
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato
Bulozni ekfolijativni dermatitis	Nepoznato
Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) ⁹	Nepoznato
Reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato
Poremećaji bubrežnog i urinarnog sistema	
Intersticijalni nefritis	Nepoznato
Kristalurijs ⁸	Nepoznato

¹ Pogledati dio 4.4

² Pogledati dio 4.4

³ Mučnina je često udružena sa visokim oralnim dozama. Ako se jave gastrointestinalne reakcije, mogu se umanjiti uzimanjem Xiclav 625 mg na početku jela.

⁴ Uključujući pseudomembarnozni i hemoragijski kolitis (pogledati dio 4.4)

⁵ Umjereni porast AST i/ili ALT je primjećen kod pacijenata koji se liječe sa beta laktamskim antibioticima, ali značaj ovog nalaza nije poznat

⁶ Ovi događaji su se primjetili kod drugih penicilina i cefalosporina (pogledati dio 4.4).

⁷ Ako se javi bilo koja reakcija povezana sa hipersenzitivnim dermatitisom, liječenje treba prekinuti (pogledati dio 4.4).

⁸ Pogledati dio 4.9

⁹ Pogledati dio 4.4

¹⁰ Pogledati dio 4.3., 4.4

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva 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 nasoj 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 Mladenovica bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi i znaci predoziranja

Mogu se javiti gastrointestinalni simptomi i poremećaj ravnoteže tečnosti i elektrolita. Uočena je amoksicilinska kristalurijska, koja u nekim slučajevima vodi do bubrežne insuficijencije (pogledati dio 4.4).

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

Amoksicilin se taloži u urinarnu katetere, naročito nakon intravenozne primjene visokih doza. Treba se raditi redovna provjera protoka (pogledati dio 4.4).

Liječenje intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi se liječe simptomatski, sa naglaskom na odražavanje ravnoteže vode i elektrolita.

Amoksicilin/klavulanska kiselina se može otkloniti iz cirkulacije putem hemodijalize.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: kombinacija penicilinskih antibiotika sa inhibitorima beta laktamaze.

ATC: J01CR02

Način dejstva

Amoksicilin je polusintetski penicilin (beta laktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (obično nazvani penicilin vezujući proteini) u biosintetskom putu bakterijskog peptidoglikana, koji je integralna strukturna komponenta bakterijskog staničnog zida. Inhibicija sinteze peptidoglikana vodi do slabljenja ćelijskog zida, koje je obično praćeno lizom ćelije i smrću bakterije.

Amoksisilin je podložan degradaciji sa beta laktamazama koje proizvode rezistentne bakterije i zbog toga širina dejstva samog amoksisilina ne uključuje mikroorganizme koji proizvode ove enzime.

Klavulanska kiselina je slična penicilinima po beta laktamskoj strukturi. Ona inaktivira neke beta laktamaze enzime i na taj način sprečava inaktivaciju amoksisilina. Sama klavulanska kiselina ne ispoljava klinički koristan antibakterijski efekat.

PK/PD (farmakokinetičko/farmakodinamski) odnos

Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije ($T > MIC$) se smatra glavnom determinantom efikasnosti amoksisilina.

Mehanizam rezistencije

Dva glavna mehanizma rezistencije amoksisilin/klavulanske kiseline su:

- inaktivacija od onih bakterijskih beta laktamaza koje same nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući klasu B, C i D.
- Izmjena penicilin vezujućeg proteina, koji smanjuje afinitet antibiotika za svoj cilj.

Nepropustljivost bakterija ili mehanizam pumpnog isticanja mogu uzrokovati ili doprinosti bakterijskoj rezistenciji, naročito kod Gram negativnih bakterija.

Granice osjetljivosti

MIC vrijednosti za amoksisilin/klavulansku kiselinu su one predložene od strane Evropskog komiteta za testiranje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST)

Mikroorganizam	Granice osjetljivosti ($\mu\text{g/ml}$)		
	Osjetljiv	Umjeren	otporan
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	≤ 2	-	> 2
Koagulaza negativni staphylococci 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-negativni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-pozitivni anaerobi	≤ 4	8	> 8
Granice osjetljivosti nevezane za soj ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Vrijednosti koje se izvještavaju su za koncentracije amoksisilina . Za svrhe ispitivanja osjetljivosti, koncentracija klavulanske kiseline se fiksira na 2 mg/l.

² Vrijednosti koje se izvještavaju su Oksacilin koncentracije .

³ Vrijednost u tabeli se baziraju na ampicilin granicama osjetljivosti.

⁴ Rezistentna granica osjetljivosti od $R > 8$ mg/L osigurava da se svi sojevi sa mehanizmom rezistencije izvještavaju kao rezistentni .

⁵ Vrijednosti granica osjetljivosti u tabeli se baziraju na benzilpenicilinskim granicama osjetljivosti.

Prevalenca rezistencije se može razlikovati po geografskim krajevima i sa vremenom za određene vrste, tako da je kao smjernice potrebno koristiti lokalne informacije o rezistenciji, naročito kada se liječe teže infekcije. Kada je lokalna prevalenca rezistencije bakterija na antibiotike takva da je dobit antibiotika kod nekih infekcija upitna, potrebno je potražiti stručno mišljenje .

Često osjetljive vrste

Aerobni gram pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (meticilin-osjetljivi)[£]
Koagulaza-negativni staphylococci (meticilin-osjetljiv)
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes i drugi beta hemolitički streptokoki
Streptococcus viridans grupa

Aerobni gram negativni mikroorganizmi

Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Anaerobni mikroorganizmi

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Vrste čija stečena rezistencija može biti problem

Aerobni gram pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecium[§]

Aerobni gram negativni mikroorganizmi

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Sušinski rezistentni mikroorganizmi

Aerobni gram negativni mikroorganizmi

Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Drugi mikroorganizmi

Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

[§] Umjerena prirodna rezistentnost u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije .

[£] Svi meticilin rezistentni stafilocoki su rezistentni na amoksicilin/klavulansku kiselinu

¹ *Streptococcus pneumoniae* koji je rezistentan na penicilin ne bi trebao biti tretiran sa amoksicilin/klavulanska kiselinom (pogledati dio 4.2 i 4.4).

² Vrste sa smanjenom osjetljivošću postoje u nekim zemljama EU sa učestalosti većom od 10%.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Amoksicilin i klavulanska kiselina se u potpunosti disociraju u vodenom rastvoru pri fiziološkom pH. Obje komponente se brzo i dobro apsorbiraju nakon oralne primjene. Apsorpcija amoksicilina/klavulanske kiseline je optimalna kada se lijek uzme na početku jela. Nakon oralne upotrebe, amoksicilin i klavulanska kiselina imaju bioraspoloživost prosječno oko 70% . Koncentracije u plazmi

obje komponente su slične i vrijeme da se postigne vrhunac koncentracije u plazmi (T_{max}) je prosječno jedan sat .

Rezultati farmakokinetičke studije, u kojoj su se amoksicilin/klavulanska kiselina (500mg/125mg tablete u dozi 2 puta dnevno) davali na tašte kod grupe zdravih volontera su predstavljeni dole:

Glavni (\pm SD) farmakokinetički parametri					
Primjenjene aktivne supstance	Jačina (mg)	C_{max} (μ g·min/ml)	T_{max} * (h)	$AUC_{(0-24h)}$ (μ g·h/ml)	T 1/2 (h)
Amoksicilin					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7.19 \pm 2.26	1.50 (1.0-2.5)	53.5 \pm 8.87	1.15 \pm 0.20
Klavulanska kiselina					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2.40 \pm 0.83	1.50 (1.0-2.0)	15.72 \pm 3.86	0.98 \pm 0.12
AMX - amoksicilin, CA - klavulanska kiselina * Srednja vrijednost (omjer)					

Serumske koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline koje se postižu sa amoksicilinom/klavulanskom kiselinom su slične onima nakon oralne primjene jednakih doza amoksicilina i klavulanske kiseline pojedinačno.

Distribucija

Oko 25% ukupne koncentracije klavulanske kiseline u plazmi i 18% od ukupne koncentracije amoksicilina se vezuje za proteine plazme. Vidljivi volumen distribucije je oko 0.3-0.4 l/kg za amoksicilin i oko 0.2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenozne primjene i amoksicilin i klavulanska kiselina se pronalaze u žučnoj kesi, abdominalnom tkivu, koži, masnom tkivu, mišićnom tkivu, sinovijalnoj i peritonealnoj tečnosti, žuči i gnoju. Amoksicilin nema zadovoljavajuću distribuciju u cerebrospinalnoj tečnosti.

Iz studija na životinjama, nema dokaza o značajnom zadržavanju metaboličkih komponenti u organima. Amoksicilin, kao i drugi penicilini, može biti otkriven u majčinom mlijeku. Male količine klavulanske kiseline također mogu biti pronađene u majčinom mlijeku (pogledati dio 4.6).

Pokazano je i za amoksicilin i za klavulansku kiselinu da prolaze kroz placentalnu barijeru (pogledati dio 4.6).

Biotransformacija

Amoksicilin se djelimično izlučuje urinom kao neaktivna peniciloińska kiselina i u jačinama koje odgovaraju 10-25% od početne doze. Klavulanska kiselina se znatno metaboliše u ljudskom organizmu i eliminiše putem urina i fecesa, kao i putem ugljičnog dioksida u izdahnutom vazduhu.

Izlučivanje

Glavni put eliminacije amoksicilina je putem bubrega, dok se klavulanska kiselina izlučuje i bubrežnim i ne-bubrežnim mehanizmima.

Prosječno poluvrijeme eliminacije amoksicilina /klavulanske kiseline je oko jedan sat, a prosječni totalni klirens je oko 25l/h kod zdravih osoba. Prosječno 60% do 70% amoksicilina i prosječno 40% do 65% klavulanske kiseline se izlučuje nepromjenjeno u urinu tokom prvih 6 sati nakon primjene tableta amoksicilina/klavulanske kiseline od 250mg/125mg ili 500mg/125mg. Različite studije su pokazale da je urinarno izlučivanje za amoksicilin oko 50%-85% i između 27%-60% za klavulansku kiselinu tokom 24 sata. U slučaju klavulanske kiseline, najveća količina lijeka se izluči tokom prva 2 sata nakon primjene.

Istovremena primjena probenecida odlaže izlučivanje amoksicilina, ali ne odlaže renalno izlučivanje klavulanske kiseline (pogledati dio 4.5) .

Starost

Poluvrijeme eliminacije je slično kod djece od oko 3 mjeseca do 2 godine i starije djece i odraslih. Za malu djecu (uključujući i prijevremeno rođenu djecu) u prvoj sedmice života interval primjene lijeka ne bi trebao da prelazi 2 puta dnevnu primjenu zbog nezrelosti bubrežnog puta eliminacije. Kod starijih pacijenata, zbog vjerovatnoće smanjenje bubrežne funkcije, treba se obratiti pažnja na odabir doza i može biti od koristi da se radi nadzor nad bubrežnom funkcijom.

Pol

Nakon oralne primjene amoksicilina/klavulanske kiseline kod zdravih muškaraca i žena, pol nije pokazao značajniji uticaj na farmakokinetiku bilo amoksicilina ili klavulanske kiseline.

Bubrežno oštećenje

Ukupni klirens amoksicilina/klavulanske kiseline se proporcionalno smanjuje sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Smanjenje u klirensu lijeka je izraženije za amoksicilin nego za klavulansku kiselinu, jer je veći omjer izlučivanja amoksicilina putem bubrega. Kod bubrežnog oštećenja se zbog toga doze moraju prilagoditi zbog neželjene akumulacije amoksicilina, dok se održavaju adekvatni nivoi klavulanske kiseline (pogledati dio 4.2).

Oštećenje jetre

Pacijentima sa oštećenom jetrenom funkcijom lijek bi se trebao davati sa oprezom i vršiti redovni nadzor nad jetrenim funkcijama u redovnim vremenskim intervalima .

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci otkrivaju da nema posebnog štetnog efekta po ljude koji se baziraju na studijama o sigurnosti farmakologije, genskog toksiciteta i toksičnosti na reprodukciju.

Studije toksičnosti ponovljenih doza koje su se sprovodile na psima sa amoksicilin/klavulanskom kiselinom su pokazale želučanu iritaciju, povraćanje i obezbojeni jezik.

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena sa amoksicilinom/klavulanskom kiselinom ili njihovim komponentama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgro:

Koloidna bezvodna silika,
Natrij škrob glikolat, tip A
Magnezijum stearat
Mikrokristalna celuloza PH-112.

Omotač:

Etilceluloza
Trietilcitrat
Hipromeloza
Talk
Titanium dioksid.

6.2 Inkompatibilnosti

Nema.

6.3 Rok trajanja

2 godine.

Lijek ne bi trebalo koristiti nakon isteka datuma na kutiji.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C, na suhom mjestu. Lijek čuvajte u originalnom pakovanju da bi se zaštitio od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

Xiclav 625 mg filmom obložena tableta:

Al/Al blister sa 15 filmom obloženih tableta (3 blistera sa po 5 filmom obloženih tableta), u kutiji

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka

Nema posebnih uputstava.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Rp - Lijek se izdaje na ljekarski recept

7. IME I ADRESA POSJEDNIKA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

IME I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austrija

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Xiclav 625 mg (500 mg + 125 mg), filmom obložena tableta, 15 filmom obloženih tableta (Al/Al blister) u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-3531/21, datum reg.: 25.07.2022.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA

21.05.2024.