

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### AUGMENTIN

875 mg + 125 mg, filmom obložena tableta

*Amoksisilin, klavulanska kiselina*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 875 mg amoksicilina u obliku amoksicilin trihidrata i 125 mg klavulanske kiseline u obliku kalij klavulanata.

Za potpuni popis pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela filmom obložena tableta, oblika kapsule, sa utisnutom oznakom „AC“ na obje strane i razdjelnom crtom na jednoj strani.

Razdjelna crta služi da bi se olakšalo gutanje tablete, a ne za dijeljenje filmom obložene tablete u dvije jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Augmentin je namijenjen za liječenje sljedećih infekcija kod odraslih i djece (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1):

- Akutni bakterijski sinuzitis (odgovarajuće dijagnosticiran)
- Akutna upala srednjeg uha
- Akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticiranog)
- Stečena upala pluća dobivena u okolišu
- Cistitis
- Pijelonefritis
- Infekcije kože i mekog tkiva, naročito celulitis, ujed životinja, teški zubni apsces sa raširenim celulitisom
- Infekcije kostiju i zglobova, posebno osteomijelitis

Treba obratiti pažnju na službene smjernice o odgovarajućem korištenju antibiotika.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doziranje je u nastavku izraženo u odnosu na sadržaj amoksicilina/klavulanske kiseline, osim kad su doze izražene u skladu sa pojedinačnim komponentama.

Za odabir doze lijeka Augmentin za liječenje pojedinačne infekcije treba uzeti u obzir:

- Očekivane patogene i njihovu vjerovatnu osjetljivost na antibakterijske agense (vidi dio 4.4)
- Težinu i mjesto infekcije
- Dob, težinu i bubrežnu funkciju bolesnika kao što je prikazano ispod.

Prema potrebi treba razmotriti primjenu drugih doza lijeka Augmentin (npr. onih koje osiguravaju više doze amoksicilina i/ili druge omjere amoksicilina u odnosu na klavulansku kiselinu) (vidi dio 4.4 i 5.1).

Za odrasle i djecu  $\geq 40$  kg ova formulacija lijeka Augmentin osigurava ukupnu dnevnu dozu od 1750 mg amoksicilina/250 mg klavulanske kiseline ako se uzima dva puta dnevno i 2625 mg amoksicilina/375 mg klavulanske kiseline ako se uzima tri puta dnevno, kada se primjenjuje kako je preporučeno ispod. Za djecu  $< 40$  kg, ova formulacija lijeka Augmentin osigurava maksimalnu dnevnu dozu od 1000-2800 mg amoksicilina/143-400 mg klavulanske kiseline kada se primjenjuje kako je preporučeno ispod

Trajanje liječenja trebalo bi odrediti prema odgovoru pacijenta na liječenje. Neke infekcije (npr. osteomijelitis) zahtijevaju duži period liječenja. Liječenje ne bi trebalo trajati duže od 14 dana bez ponovnog ljekarskog pregleda (vidi dio 4.4 koji se odnosi na produženu terapiju).

#### *Odrasli i djeca $\geq 40$ kg*

Preporučene doze:

- Standardna doza: (za sve indikacije) 875 mg/125 mg dva puta dnevno;
- Viša doza (posebno za infekcije kao što su upale srednjeg uha, sinuzitis, infekcije donjeg respiratornog trakta i infekcije urinarnog trakta): 875 mg/125 mg tri puta dnevno.

#### *Djeca $< 40$ kg*

Preporučene doze:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dnevno do 45 mg/6,4 mg/kg/dnevno koje se daju kao dvije zasebne doze;
- do 70 mg/10 mg/kg/dnevno koje se daju kao dvije zasebne doze mogu se razmotriti za neke infekcije (kao što su upale srednjeg uha, sinuzitis i infekcije donjeg respiratornog trakta).

Kako se Augmentin filmom obložene tablete ne mogu dijeliti, djeca ispod 25 kg se ne smiju tretirati Augmentin filmom obloženim tabletama.

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

Težina [kg]	40	35	30	25	Pojedinačna preporučena doza [mg/kg tjelesne težine] (vidi iznad)
Amoksicilin [mg/kg tjelesne težine] po jednoj dozi (1 filmom-obložena tableta)	21.9	25.0	29.2	35.0	12.5 - 22.5 (sve do 35)
Klavulanska kiselina [mg/kg tjelesne težine] po jednoj dozi (1 filmom-obložena tableta)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.8 - 3.2 (sve do 5)

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

#### *Starije osobe*

Podešavanje doze nije potrebno kod starijih osoba.

#### *Doziranje u pacijenata s oštećenjem bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata s klirensom kreatinina (CrCl) većim od 30 ml/min.

Kod pacijenata s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min nije preporučena upotreba lijeka Augmentin s omjerom amoksicilina i klavulanske kiseline 7:1 s obzirom da se ne može preporučiti prilagođavanje doze.

### *Doziranje u pacijenata s oštećenjem jetre*

Treba dozirati uz oprez i pratiti jetrenu funkciju u pravilnim razmacima (vidi odjeljke 4.3 i 4.4).

### Način primjene

Augmentin se primjenjuje oralno.

Augmentin treba uzimati uz obrok kako bi se smanjila moguća gastrointestinalna netolerancija.

Liječenje se može započeti parenteralno prema sažetku opisa svojstava lijeka za injekcije i nastaviti oralnim oblikom.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, peniciline ili bilo koju pomoćnu komponentu navedene u dijelu 6.1.

Zabilježena snažna neposredna reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaksija) na ostale betalaktame (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam).

Zabilježena žutica/oštećenje jetre zbog primjene amoksicilina i klavulanske kiseline (vidi dio 4.8).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza**

Prije započinjanja terapije amoksicilinom i klavulanskom kiselinom treba pažljivo ispitati postojanje prijašnjih reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge betalaktame (vidi odjeljke 4.3 i 4.8).

U pacijenata koji se liječe penicilinom zabilježeni su slučajevi teških, a ponekad i fatalnih reakcija preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidnu i tešku kutanu reakciju). Reakcije preosjetljivosti također mogu napredovati do Kounisovog sindroma, ozbiljne alergijske reakcije koja može dovesti do infarkta miokarda (vidjeti poglavlje 4.8). Vjerovatnije je da će se takve reakcije pojaviti u osoba s anamnezom preosjetljivosti na penicilin i u atopičara. Prijavljeni su slučajevi sindroma enterokolitisa izazvanog lijekom (engl. drug-induced enterocolitis syndrome, DIES), prvenstveno u djece liječene amoksicilinom/klavulanskom kiselinom (vidjeti odjeljak 4.8). DIES je alergijska reakcija čiji je glavni simptom dugotrajno povraćanje (1-4 sata nakon uzimanja lijeka) uz izostanak alergijskih kožnih ili respiratornih simptoma. Dodatni simptomi mogu uključivati bol u abdomenu, proljev, hipotenziju ili leukocitozu praćenu neutrofilijom. Zabilježeni su teški slučajevi, uključujući progresiju do šoka. Ako dođe do alergijske reakcije, treba prekinuti liječenje amoksicilinom i klavulanskom kiselinom i uvesti prikladno alternativno liječenje.

U slučaju kada je dokazano da je infekcija izazvana mikroorganizmima osjetljivima na amoksicilin, treba razmotriti prelaz s liječenja amoksicilinom i klavulanskom kiselinom na amoksicilin u skladu sa službenim smjernicama.

Augmentin nije prikladan za upotrebu kada postoji visok rizik da pretpostavljeni patogeni imaju razistenciju na betalaktame koja nije posredovana betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Augmentin se ne bi smio koristiti za liječenje *S. pneumoniae* rezistentne na penicilin.

Konvulzije se mogu pojaviti kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega ili onih koji primaju visoke doze (vidi dio 4.8).

Amoksicilin i klavulanska kiselina bi se trebali izbjegavati ako se sumnja na infektivnu mononukleozu s obzirom da se pojava morbiliformnog osipa povezuje s tim stanjem po uzimanju amoksicilina.

Istovremena primjena alopurinola tokom liječenja amoksicilinom može povećati vjerovatnost alergijskih kožnih reakcija.

Produženo uzimanje može povremeno rezultirati pretjeranim rastom neosjetljivih mikroorganizama.

Pojava generaliziranog eritema praćenog groznicom povezanog s pustulom na početku liječenja može biti simptom akutne generalizovane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidi dio 4.8). Ova reakcija zahtijeva prestanak liječenja lijekom Augmentin i kontraindicira bilo kakvu daljnju primjenu amoksicilina.

Kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline treba primjenjivati s oprezom u pacijenata s oštećenjem funkcije jetre (vidi dijelove 4.2, 4.3 i 4.8).

Problemi povezani s jetrom pretežno su zabilježeni u muškaraca i starijih pacijenata i mogu se povezati s produženim liječenjem. Rijetko su zabilježeni kod djece. U svim populacijama znakovi i simptomi se obično pojavljuju tokom ili kratko nakon prestanka liječenja, ali u nekim slučajevima ne postaju očiti do nekoliko sedmica nakon završetka liječenja. Uglavnom su reverzibilni. Problemi s jetrom mogu biti ozbiljni i u jako rijetkim slučajevima prijavljen je smrtni ishod. To je uglavnom uvijek bio slučaj kod pacijenata s ozbiljnom temeljnom bolesti ili onih koji su istovremeno uzimali lijekove koji imaju mogući uticaj na jetru (vidi dio 4.8).

Kolitis povezan s primjenom antibiotika prijavljen je kod gotovo svih antibakterijskih agensa, uključujući amoksicilin, i može imati raspon ozbiljnosti od blagog do po život opasnog (vidi odjeljak 4.8). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu kod pacijenata s dijarejom tokom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ako se pojavi kolitis povezan s primjenom antibiotika (amoksicilin klavulanska kiselina) treba odmah prekinuti liječenje lijekom Augmentin, posavjetovati se s ljekarom i započeti prikladnu terapiju. U ovom slučaju kontraindicirani su antiperistaltici.

Tokom dužeg liječenja preporučuje se periodična procjena funkcija organskih sistema, uključujući bubrežnu, jetrenu i hematopoetsku funkciju.

Rijetko je zabilježeno produženje protrombinskog vremena kod pacijenata koji primaju amoksicilin i klavulansku kiselinu. Treba primijeniti propisno praćenje kod istovremene primjene antikoagulansa. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze oralnih antikoagulansa kako bi se održao željeni stupanj antikoagulacije (vidi odjeljke 4.5 i 4.8).

U pacijenata s oštećenjem bubrega treba prilagoditi doziranje prema stupnju oštećenja (vidi odjeljak 4.2).

U pacijenata sa smanjenom proizvodnjom urina rijetko je zabilježena kristalurija (uključujući akutno oštećenje bubrega), pretežno kod parenteralne terapije. Tokom primjene visokih doza amoksicilina treba održavati odgovarajući unos tečnosti i izlučivanje mokraće kako bi se smanjila mogućnost nastupa amoksicilinom izazvane kristalurije. U pacijenata s urinarnim kateterom treba redovito provjeravati prohodnost (vidi odjeljke 4.8 i 4.9).

Tokom liječenja amoksicilinom za ispitivanje prisustva glukoze u urinu uvijek treba primijeniti enzimsku metodu glukoza-oksidaze zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata prilikom primjene neenzimskih metoda.

S obzirom na prisustvo klavulanske kiseline u lijeku Augmentin, koja može uzrokovati nespecifično vezanje IgG-a i albumina na membrane eritrocita, Coombsov test može biti lažno pozitivan.

Zabilježeni su pozitivni rezultati Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testova kod pacijenata koji uzimaju kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline, a kod kojih je naknadno dokazano da nemaju *Aspergillus* infekciju. Zabilježene su ukrštene reakcije polisaharida koji ne potiču od roda *Aspergillus* i polifuranoza u Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testovima. Stoga se pozitivni rezultati testova kod pacijenata koji primaju amoksicilin i klavulansku kiselinu trebaju tumačiti s oprezom i potvrditi drugom dijagnostičkom metodom.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, pa se može reći da je u suštini „bez natrija“.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

##### Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici se široko primjenjuju u praksi bez zabilježenih interakcija. Međutim, zabilježeni su slučajevi u literaturi s povišenim INR-om (*International Normalised Ratio*) u pacijenata koji su na terapiji acenokumarolom ili varfarinom i kojima je propisana terapija amoksicilinom. Ako je nužna istovremena primjena, treba pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili INR uz dodavanje ili smanjivanje amoksicilina. Osim toga, možda će biti potrebno prilagođavanje doze oralnih antikoagulansa (vidi odjeljke 4.4 i 4.8).

##### Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata uzrokujući pri tome moguće povećanje toksičnosti.

##### Probenecid

Ne preporučuje se istovremena primjena probenecida. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istovremena primjena probenecida može rezultirati povišenim i produženim koncentracijama amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

##### Mikofenolat mofetil

Kod pacijenata koji su primali mikofenolat mofetil, prijavljena je redukcija tzv. „pre-dose“ koncentracije (koncentracija lijeka izmjerena neposredno prije uzimanja naredne doze) aktivnog metabolita mikofenolne kiseline (MPA) za oko 50% nakon početka oralne primjene amoksicilin klavulatske kiseline. Promjena u nivou „pre dose“ neće sasvim precizno iskazivati promjenu u ukupnoj izloženosti MPA. Dakle, promjena u dozi mikofenolat mofetila ne bi trebala biti neophodna u odsustvu kliničkih znakova disfunkcije transplantata. Međutim, neposredno kliničko praćenje treba da se sprovodi kod primjene kombinacije i ubrzo nakon terapije antibioticima.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na neposredne ili posredne štetne učinke na trudnoću embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti odjeljak 5.3). Ograničeni podaci o primjeni amoksicilina i klavulanske kiseline tokom trudnoće u ljudi ne ukazuju na povišeni rizik od kongenitalnih malformacija. U jednom istraživanju provedenom na ženama koje su imale prsnuće plodovih opni prije termina zabilježeno je da profilaktička upotreba lijeka Augmentin može biti povezana s povišenim rizikom nekrotizirajućeg enterokolitisa u novorođenčadi. Treba izbjegavati primjenu u trudnoći, osim u slučajevima kada ljekar smatra da je liječenje neophodno.

##### Dojenje

Objektive supstance se izlučuju u majčino mlijeko (ne zna se ništa o uticaju klavulanske kiseline na dojenčeta). Posljedično, moguće su dijareja i gljivična infekcija mukoznih membrana kod dojenčeta tako da će možda trebati prestati dojeti. Mogućnost senzibilizacije se treba uzeti u obzir.

Amoksicilin i klavulanska kiselina trebali bi se primjenjivati tokom dojenja nakon ljekarske procjene o omjeru dobiti i rizika.

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Ipak, mogu se javiti nuspojave (npr. alergijske reakcije, vrtoglavica, konvulzije) koje mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama (vidi dio 4.8).

#### 4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su dijareja, mučnina i povraćanje.

Prijavljena neželjena dejstva proizlaze iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja lijeka Augmentin i razvrstane su prema organskim sistemima (MedDRASystem Organ Class).

Neželjena dejstva su klasifikovana prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ ),

Često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

Manje često ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ),

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

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz raspoloživih podataka)

<u>Infekcije i infestacije</u>	
Mukokutana kandidijaza	Često
Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama	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 <sup>1</sup>	Nepoznato
<u>Poremećaji imunog sistema<sup>8</sup></u>	
Angioneurotski edem	Nepoznato
Anafilaksija	Nepoznato
Serumska bolest	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>	
Vrtoglavica	Manje često
Glavobolja	Manje često
Reverzibilna hiperaktivnost	Nepoznato
Konvulzije <sup>1</sup>	Nepoznato
Aseptični meningitis	Nepoznato
<u>Srčani poremećaji</u>	
Kounisov sindrom	Nepoznato
<u>Poremećaji probavnog sistema</u>	
Dijareja	Vrlo često
Mučnina <sup>2</sup>	Često
Povraćanje	Često
Indigestija	Manje često
Antibiotikom izazvan kolitis <sup>3</sup>	Nepoznato
Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom	Nepoznato
Akutni pankreatitis	Nepoznato
Crni dlakavi jezik	Nepoznato

<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	
Povećanje vrijednosti AST i/ili ALT <sup>4</sup>	Manje često
Hepatitis <sup>5</sup>	Nepoznato
Holestatska žutica <sup>5</sup>	Nepoznato
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva<sup>6</sup></u>	
Osip kože	Manje često
Pruritus	Manje često
Urtikarija	Manje često
Erythema multiforme	Rijetko
Stevens-Johnsonov sindrom	Nepoznato
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato
Bulozni ekfolijativni dermatitis	Nepoznato
Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) <sup>1</sup>	Nepoznato
Reakcija sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato
Simetrični intertriginozni i fleksuralni egzantem povezan s lijekovima (SDRIFE) (sindrom babuna)	Nepoznato
Linearna IgA bolest	Nepoznato
<u>Bubrežni i mokraćni poremećaji</u>	
Intersticijski nefritis	Nepoznato
Kristalurija (uključujući akutno oštećenje bubrega) <sup>7</sup>	Nepoznato
<sup>1</sup> Vidi dio 4.4 ; <sup>2</sup> Mučnina je češće povezana s visokim oralnim dozama. Očiti poremećaji probavnog sistemamogu se smanjiti uzimanjem lijeka augmentin/klavulanska kiselina uz obrok; <sup>3</sup> Uključuje pseudomembranski i hemoragijski kolitis (vidi dio 4.4) <sup>4</sup> Umjereno povećanje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a zabilježeno je kod pacijenata koji su liječeni betalaktamskih antibioticima, ali njihov značaj je nepoznat, <sup>5</sup> Ovi slučajevi su zabilježeni s drugim penicilinima i cefalosporinima (vidi dio 4.4) <sup>6</sup> Ako se pojavi bilo koja reakcija hipersenzitivnog dermatitisa, treba prestati s liječenjem (vidi dio 4.4) <sup>7</sup> Vidi dio 4.9 <sup>8</sup> Vidi dio 4.3 i 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 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](http://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](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

Simptomi i znakovi predoziranja

Mogu se javiti gastrointestinalni simptomi i poremećaji ravnoteže tečnosti i elektrolita. Zabilježena je amoksicilinom izazvana kristaluriya koja u nekim slučajevima može izazvati zatajenje bubrega. (vidi poglavlje 4.4)

Konvulzije se mogu pojaviti kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega ili onih koji primaju visoke doze.

Amoksicilin se taloži u urinarni kateter, pogotovo nakon intravenske primjene visoke doze. Trebalo bi provoditi redovne provjere prohodnosti. (vidi poglavlje 4.4)

#### Liječenje intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi se mogu liječiti simptomatski pri tome pazeći na ravnotežu tečnosti i elektrolita. Amoksicilin/klavulanska kiselina se iz cirkulacije može odstraniti hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska grupa: kombinacije penicilina, uključujući i kombinacije sa inhibitorima betalaktamaze  
ATC: J01CR02

#### Mehanizam djelovanja

Amoksicilin je polusintetski penicilin (betalaktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (često se odnosi na penicilin-vezujuće proteine, eng. penicillin-binding proteins( PBP)) u biosintezi bakterijskog peptidoglikana, sastavnog dijela bakterijske ćelijske zidove. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do oslabljenja ćelijske zidove nakon čega obično slijedi liza i smrt ćelije.

Amoksicilin je osjetljiv na razgradnju betalaktamazama koje proizvode otporne bakterije tako da spektar njegovog djelovanja ne obuhvaća bakterije koje proizvode te enzime.

Klavulanska kiselina je betalaktam strukturno sličan penicilinu. Inaktivira neke betalaktamaze i time sprječava inaktivaciju amoksicilina. Sama klavulanska kiselina ima slab klinički protibakterijski učinak.

#### Farmakokinetska/ farmakodinamska veza

Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije ( $T > MIC$ ) se smatra najznačajnijim smjerom djelovanja amoksicilina.

#### Mehanizam otpornosti

Dva glavna mehanizma otpornosti na amoksicilin i klavulansku kiselinu su:

- Inaktivacija onim bakterijskim betalaktamazama koje same nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući razred B, C i D.
- Promjena u penicilin-vezujućim proteinima koja smanjuje afinitet antibiotika.

Nepropusnost bakterija ili mehanizam izbacivanja posredstvom pumpe mogu uzrokovati bakterijsku otpornost ili joj doprinijeti, posebno kod Gram-negativnih bakterija.

#### Prelomne tačke ispitivanja osjetljivosti

MIC (minimalna inhibitorna koncentracija) interpretativni kriteriji za testiranje osjetljivosti uspostavio je Evropski komitet za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (EUCAST) za amoksicilin/klavulansku kiselinu i navedeni su ovdje: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)



Zastupljenost otpornosti za navedene vrste varira geografski i u vremenu te su poželjne lokalne informacije o otpornosti, posebno u liječenju ozbiljnih infekcija. Prema potrebi treba potražiti mišljenje stručnjaka kada je lokalna zastupljenost otpornosti tolika da je korist agensa za neke tipove infekcija upitna.

<p><u>Uobičajene osjetljive vrste</u></p> <p><u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u>  <i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Gardnerella vaginalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-osjetljiv) <sup>£</sup>  <i>Couagulase-negative staphylococci</i> (meticilin-osjetljiv)  <i>Streptococcus agalactiae</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> i ostali beta-haemolitički streptokoki  <i>Streptococcus viridans</i> grupa</p> <p><u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u>  <i>Capnocytophaga</i> spp.  <i>Eikenella corrodens</i>  <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Vrste čija stečena otpornost može biti problematična</u></p> <p><u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u>  <i>Enterococcus faecium</i> <sup>§</sup></p> <p><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></p>
<p><u>Sami po sebi otporni organizmi</u></p> <p><u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u>  <i>Acinetobacter</i> sp.  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter</i> sp.  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Providencia</i> spp.  <i>Pseudomonas</i> sp.  <i>Serratia</i> sp.  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Ostali mikroorganizmi</u>  <i>Chlamydophila pneumoniae</i>  <i>Chlamydophila psittaci</i>  <i>Coxiella burnetti</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>

§ Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma otpornosti.  
 £ Svi stafilocoki otporni na meticilin otporni su na amoksicilin i klavulansku kiselinu  
<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae* koji su otporni na penicilin ne bi trebali biti liječeni lijekom Augmentin (vidi dio 4.2 i 4.4).  
<sup>2</sup> Sojevi sa smanjenom osjetljivošću zabilježeni su u nekim zemljama EU s učestalošću većom od 10%.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Amoksicilin i klavulanska kiselina potpuno se rastvaraju u vodenom rastvoru pri fiziološkom pH. Obje komponente se brzo i dobro apsorbiraju nakon oralne primjene. Bioraspoloživost amoksicilina i klavulanske kiseline je oko 70% nakon oralne primjene. Profil plazmatskih koncentracija je sličan za obje komponente i vrijeme postizanja maksimalnih plazmatskih koncentracija (T<sub>max</sub>) u oba slučaja je oko jedan sat.

Ispod su prikazani farmakokinetički rezultati studije u kojoj su amoksicilin i klavulanska kiselina (tablete od 875mg/125 mg date dva puta dnevno) primjenjivani na grupi zdravih dobrovoljaca u razdoblju posta.

Srednji (± SD) farmakokinetički parametri					
Aktivna supstanca	Doza	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> *	AUC (0-24h)	T 1/2
	(mg)	(µg/m)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoksicilin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11.64 ± 2.78	1.50 (1.0-2.5)	53.52 ± 12.31	1.19 ± 0.21
Klavulanska kiselina					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2.18 ± 0.99	1.25 (1.0-2.0)	10.16 ± 3.04	0.96 ± 0.12
AMX - amoksicilin, CA - klavulanska kiselina * Median (raspon)					

Koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu postignute lijekom Augmentin su slične onima postignutima nakon oralne primjene zasebnih ekvivalentnih doza amoksicilina i klavulanske kiseline.

### Distribucija

Od ukupnog sadržaja u plazmi na bjelancevine se veže približno 25% klavulanske kiseline i 18% amoksicilina. Prividni volumen distribucije je oko 0,3-0,4 l/kg za amoksicilin i oko 0,2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primjene, amoksicilin i klavulanska kiselina mogu se otkriti u žučnoj kesi, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu te sinovijalnoj i peritonealnoj tečnosti, žuči i gnoju. Amoksicilin se adekvatno ne distribuira u cerebrospinalnu tečnost.

Iz ispitivanja na životinjama ne postoje dokazi o značajnom zadržavanju tvari u tkivu koje potiču od obje komponente lijeka. Amoksicilin se, kao i većina penicilina, može naći u majčinom mlijeku. I klavulanska kiselina se može naći u majčinom mlijeku u tragovima (vidi dio 4.6).

I amoksicilin i klavulanska kiselina prolaze kroz placentalnu barijeru (vidi dio 4.6).

### Biotransformacija

Amoksicilin se djelomično izlučuje urinom kao neaktivna peniciloična kiselina u količinama ekvivalentnim 10-25% početne doze. Klavulanska kiselina se ekstenzivno metabolizira i eliminiše urinom i fecesom, te kao ugljični dioksid u izdahu.

### Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksicilina je putem bubrega, dok se klavulanska kiselina izlučuje i bubrezima i drugim mehanizmima.

Amoksicilin i klavulanska kiselina imaju vrijeme polu-raspada oko jedan sat i srednji ukupni klirens oko 25 l/h kod zdravih ljudi. Urinom se, u nepromijenjenom obliku, izluči oko 60-70% amoksicilina i oko 40-65% klavulanske kiseline tokom prvih 6 sati nakon primjene jedne tablete Augmentina od 250/125mg ili 500 mg/125 mg. Različitim studijama je dokazano da se urinom izluči 50-85% amoksicilina i 27-60% klavulanske kiseline tokom perioda od 24 sata. Najveća količina klavulanske kiseline izluči se tokom prva dva sata nakon primjene.

Istovremena primjena probenecida usporava izlučivanje amoksicilina, ali ne odgađa izlučivanje klavulanske kiseline putem bubrega (vidi dio 4.5).

### Starost

Vrijeme poluraspada amoksicilina je slično za djecu staru od oko 3 mjeseca do 2 godine kao i za stariju djecu i odrasle. Kod novorođenčadi (uključujući prijevremeno rođenu djecu) ne bi trebalo primjenjivati lijek više od dva puta dnevno tokom prve sedmice života s obzirom na nedovoljno razvijen mehanizam bubrežne ekskrecije. Treba pripaziti na odabir doze kod starijih pacijenata obzirom da je veća vjerovatnost da imaju smanjenu bubrežnu funkciju te je korisno pratiti istu.

### Pol

Nakon oralne primjene lijeka Augmentin kod zdravih muškaraca i žena, pol nema značajnog uticaja na farmakokinetiku amoksicilina niti klavulanske kiseline.

### Oštećenje bubrega

Ukupan klirens seruma za amoksicilin i klavulansku kiselinu se smanjuje proporcionalno sa smanjenjem bubrežne funkcije. Smanjenje klirensa je izraženije za amoksicilin nego za klavulansku kiselinu s obzirom da se veći udio amoksicilina izlučuje putem bubrega. Dakle, doziranje kod ljudi s oštećenjem bubrega mora spriječiti pretjeranu akumulaciju amoksicilina uz održavanje dovoljne količine klavulanske kiseline (vidi dio 4.2).

### Oštećenje jetre

Lijek treba da se dozira sa oprezom kod pacijenata sa oštećenom jetrom i redovno pratiti funkciju jetre.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne pokazuju opasnost za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i toksičnog djelovanja na reprodukciju.

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza na psima sa amoksicilin/klavulanskom kiselinom rezultiralo je nadraženošću želuca, povraćanjem i bezbojnošću jezika.

Nije provedeno ispitivanje kancerogenosti na lijeku Augmentin (amoksicilin/klavulanska kiselina) ili njegovim komponentama.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Jezgra:*

Magnezij stearat,  
Natrij skrob glikolat, tip A,  
Silicij dioksid, koloidni, bezvodni  
Mikrokristalna celuloza

*Film obloga:*

Titanij dioksid (E171)  
Hipromeloza  
Makrogol (4000, 6000)  
Dimetikon

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok trajanja**

3 godine.

Nakon otvaranja zaštitne aluminijske vrećice, tablete primijeniti u roku od 30 dana.

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od vlage. Čuvati na temperaturi do 25°C.  
Lijek čuvati van domašaja djece!

**6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja**

Al/PVC/PVdC blisteri, uloženi u zaštitne aluminijske vrećice sa sredstvom za sušenje.  
14 filmom obloženih tableta (dva blistera po 7 tableta).

**6.6. Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

**6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept

**7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24 YK11

**Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja u promet)**

SmithKline Beecham Pharmaceuticals,  
Clarendon Road, West Sussex, Worthing, Velika Britanija

Glaxo Wellcome Production  
Z.I. de la Peyenniere, Mayenne cedex, Francuska

**Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH:**

Evropa Lijek Pharma d.o.o  
Vlakovo 252, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**8. DATUM I BROJ RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U BIH:**

AUGMENTIN (amoksicilin, klavulanska kiselina) 875 mg + 125 mg, filmom obložene tablete:  
04-07.3-2-11731/19 od 08.09.2020

**9. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

15.10.2024. godine