

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

AMOKLAVIN-BID
1000 mg (875 mg + 125 mg)
filmom obložene tablete
amoksicilin, klavulanska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Aktivna supstanca:

Jedna filmom obložena tableta sadrži amoksicilin trihidrat (proizveden iz kravljeg, ovčijeg ili kozijeg mlijeka) u količini ekvivalentnoj 875 mg amoksicilina i kalij klavulanat u količini ekvivalentnoj 125 mg klavulanske kiseline.

Pomoćne supstance:

Za potpuni popis pomoćnih susptanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijela, filmom obložena, bez mirisa, blago konveksna, duguljasta tableta homogenog izgleda, sa diobenom linijom na jednoj strani i utisnutim tekstom DEVA na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

AMOKLAVIN-BID je namijenjen za liječenje sljedećih infekcija kod odraslih i djece (vidjeti poglavlja 4.2, 4.4 i 5.1):

- Akutnog bakterijskog sinusitisa (odgovarajuće dijagnosticiranog)
- Akutne upale srednjeg uha
- Akutnih egzacerbacija hroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticiranih)
- Izvanbolnički stečene upale pluća
- Cistitisa
- Pijelonefritisa
- Infekcija kože ili mekog tkiva, posebno celulitisa, ugriza životinja, teškog zubnog apscesa sa širećim celulitisom.
- Infekcija kostiju i zglobova, posebno osteomijelitisa.

Treba obratiti pažnju na službene smjernice o odgovarajućem korištenju antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doze su izražene kao sadržaj amoksicilina i klavulanske kiseline, osim kada su doze navedene kao posebne komponente.

Za odabir doze AMOKLAVIN-a za liječenje pojedinačne infekcije treba uzeti u obzir:

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

Za odrasle i djecu ≥ 40 kg, ovaj oblik AMOKLAVIN-a 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, ovaj oblik AMOKLAVIN-a osigurava najveću dnevnu dozu od 1000-2800 mg amoksicilina/143-400 mg klavulanske kiseline, kada se primjenjuje kao što je preporučeno ispod. Ako se smatra da je potrebna primjena veće dnevne doze amoksicilina, preporučuje se odabir drugog oblika amoksicilina, kako bi se izbjegla primjena nepotrebno visokih dnevnih doza klavulanske kiseline (vidjeti poglavlja 4.4. i 5.1).

Trajanje liječenja trebalo bi odrediti prema odgovoru bolesnika na liječenje. Neke infekcije (npr. osteomijelitis) zahtijevaju duži period liječenja. Liječenje ne bi trebalo trajati duže od 14 dana bez ponovnog ljekarskog pregleda (vidjeti poglavlje 4.4 koje 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
- više doze (posebno za infekcije kao što su upale srednjeg uha, sinusitis, infekcije donjeg respiratornog sistema i infekcije mokraćnog sistema): 875 mg/125 mg tri puta dnevno

Djeca < 40 kg

Djeca se mogu liječiti AMOKLAVIN tabletama i 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).

Pošto se tableta ne može podijeliti, djeca lakša od 25 kg ne smiju koristiti AMOKLAVIN tablete.

Tabela u nastavku prikazuje primljenu dozu (mg/kg tjelesne težine) kod 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)
Amoksicilin [mg/kg tjelesne težine] po pojedinačnoj dozi (1 filmom obložena 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 filmom obložena tableta)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 - 3,2 (do 5)

Poželjno je da se djeca lakša od 25 kg liječe AMOKLAVIN suspenzijom.

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

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s klirensom kreatinina (CrCl) većim od 30 ml/min. Kod bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min ne preporučuje se upotreba AMOKLAVIN-a s omjerom amoksicilina i klavulanske kiseline 7:1, s obzirom da se ne može preporučiti prilagođavanje doze.

Oštećenje jetre

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

Način primjene

AMOKLAVIN se primjenjuje oralno.

Treba ga uzeti uz obrok kako bi se smanjila moguća gastrointestinalna intolerancija.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, peniciline ili bilo koju pomoćnu supstancu.

Postojanje snažne neposredne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksija) na ostale betalaktame (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.

Anamneza žutice/oštećenja jetre zbog primjene amoksicilina i klavulanske kiseline (vidjeti poglavlje 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe

Prije započinjanja terapije amoksicilinom/klavulanskom kiselinom, treba pažljivo ispitati postojanje prijašnjih reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili ostale betalaktame (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.8).

Kod bolesnika koji se liječe penicilinom zabilježeni su slučajevi ozbiljnih, a ponekad i fatalnih reakcija preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne i ozbiljne neželjene reakcije na koži). Vjerovatnije je da će se takve reakcije pojaviti kod osoba s anamnezom preosjetljivosti na penicilin i atopičnih bolesnika.

Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekovima (drug-induced enterocolitis syndrome-DIES) prijavljen je uglavnom kod djece koja su primala amoksicilin/klavulansku kiselinu (vidjeti dio 4.8). DIES je alergijska reakcija s glavnim simptomom dugotrajnog povraćanja (1-4 sata nakon primjene lijeka) u odsustvu alergijskih kožnih ili respiratornih simptoma. Dodatni simptomi mogu uključivati bol u trbuhu, dijareju, hipotenziju ili leukocitozu s neutrofilijom. Bilo je teških slučajeva uključujući progresiju do šoka. Ako dođe do alergijske reakcije, mora se 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.

AMOKLAVIN-BID 1000 mg filmom obložene tablete nisu prikladne za upotrebu kada postoji visok rizik da pretpostavljeni patogeni imaju rezistenciju na betalaktame, koja nije posredovana betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. AMOKLAVIN-BID 1000 mg filmom obložene tablete se ne bi smjele koristiti za liječenje *S. Pneumoniae* rezistentne na penicilin.

Konvulzije se mogu pojaviti kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili onih koji primaju visoke doze (vidjeti poglavlje 4.8).

Amoksicilin/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 generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti poglavlje 4.8). Ova reakcija zahtijeva prestanak liječenja AMOKLAVIN-om i kontraindicira bilo kakvu daljnju primjenu amoksicilina.

Kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s dokazanim oštećenjem jetre (vidjeti poglavlja 4.2, 4.3 i 4.8).

Događaji povezani s jetrom pretežno su zabilježeni kod muškaraca i starijih bolesnika i mogu se povezati s produženim liječenjem. Vrlo 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 očitii do nekoliko sedmica nakon završetka liječenja. Uglavnom su reverzibilni. Događaji povezani s jetrom mogu biti ozbiljni i u jako rijetkim slučajevima prijavljen je smrtni ishod. To je uglavnom uvijek bio slučaj kod bolesnika s ozbiljnom osnovnom bolesti, ili onih koji su istovremeno uzimali lijekove koji imaju mogući uticaj na jetru (vidjeti poglavlje 4.8).

Kolitis povezan s primjenom antibiotika prijavljen je kod gotovo svih antibakterijskih agenasa, uključujući i amoksicilin, i može imati raspon ozbiljnosti od blagog do po život opasnog (vidjeti poglavlje 4.8). Zato je važno razmotriti ovu dijagnozu kod bolesnika s dijarejom tokom ili nakon

primjene bilo kojeg antibiotika. Ako se pojavi kolitis povezan s primjenom antibiotika, liječenje amoksicilinom/klavulanskom kiselinom treba odmah prekinuti, posavjetovati se s ljekarom i započeti odgovarajuću 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 produženo protrombinsko vrijeme kod bolesnika koji primaju amoksicilin i klavulansku kiselinu. Treba primijeniti propisno praćenje kod istovremene primjene antikoagulanasa. Možda će biti potrebno prilagođavanje doze oralnih antikoagulanasa kako bi se održao željeni stepen antikoagulacije (vidjeti poglavlja 4.5 i 4.8).

Kod bolesnika s oštećenjem bubrega, treba prilagoditi doziranje prema stepenu oštećenja (vidjeti poglavlje 4.2).

Kod bolesnika sa smanjenom proizvodnjom urina vrlo rijetko je zabilježena kristalurija, 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. Kod bolesnika s urinarnim kateterom treba redovno provjeravati prohodnost (vidjeti poglavlja 4.8 i 4.9).

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

Prisustvo klavulanske kiseline u AMOKLAVIN-u može uzrokovati nespecifično vezanje IgG-a i albumina na membrane eritrocita, što dovodi do lažno pozitivnih rezultata Coombsovog testa.

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

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici se široko primjenjuju u praksi bez zabilježenih interakcija. Međutim, postoje slučajevi u literaturi s povišenim internacionalnim normalizovanim odnosom kod bolesnika koji su na terapiji održavanja acenokumarolom ili varfarinom i kojima je propisana terapija amoksicilinom. Ako je istovremena primjena nužna, treba pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili internacionalni normalizovani odnos uz uvođenje ili isključivanje amoksicilina. Osim toga, možda će biti potrebno prilagođavanje doze oralnih antikoagulanasa (vidjeti poglavlja 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 bolesnika koji primaju mikofenolat mofetil zabilježeno je otprilike 50%-tno smanjenje koncentracije aktivnog metabolita mikofenolne kiseline, nakon početka oralne primjene amoksicilina i klavulanske kiseline. Promjena pred-doznoj koncentraciji ne mora nužno predstavljati promjene u ukupnoj izloženosti mikofenolnoj kiselini. Stoga promjena doze mikofenolat mofetila obično nije potrebna ako nema kliničkih dokaza disfunkcije presađenih organa. Međutim, bolesnik treba biti pod kliničkim nadzorom tokom kombinovanog liječenja i nedugo nakon primjene antibiotika.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti poglavlje 5.3). Ograničeni podaci o primjeni amoksicilina i klavulanske kiseline tokom trudnoće kod ljudi ne ukazuju na povišeni rizik od kongenitalnih malformacija. U jednoj studiji provedenoj na ženama koje su imale prsnuce plodovih ovoja prije termina, zabilježeno je da profilaktička upotreba amoksicilina i klavulanske kiseline može biti povezana s povišenim rizikom nekrotizirajućeg enterokolitisa kod novorođenčadi. Treba izbjegavati primjenu u trudnoći, osim u slučajevima kada ljekar smatra da je liječenje neophodno.

Dojenje

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

Amoksicilin i klavulanska kiselina smiju se primjenjivati tokom dojenja samo nakon što nadležni ljekar procijeni omjer koristi i rizika.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena ispitivanja o uticaju AMOKLAVIN-a na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Ipak, mogu se javiti neželjena djelovanja (npr. alergijske reakcije, vrtoglavica, konvulzije) koja mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama (vidjeti poglavlje 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su dijareja, mučnina i povraćanje.

Prijavljena neželjena dejstva proizilaze iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja amoksicilina/klavulanske kiseline i razvrstana su prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema.

Neželjena dejstva su klasificirana prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

Rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije	
Mukokutana kandidijaza	Često
Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama	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
Anafilaksija	Nepoznato
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	
Vrtoglavica	Manje često

Glavobolja	Manje često
Reverzibilna hiperaktivnost	Nepoznato
Konvulzije ²	Nepoznato
Aseptički meningitis	Nepoznato
Poremećaji probavnog sistema	
Dijareja	Vrlo često
Mučnina ³	Često
Povraćanje	Često
Indigestija	Manje često
Antibiotikom izazvan kolitis ⁴	Nepoznato
Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekovima	Nepoznato
Akutni pankreatitis	Nepoznato
Crni dlakavi jezik	Nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	
Povišenje vrijednosti AST i/ili ALT ⁵	Manje često
Hepatitis ⁶	Nepoznato
Holestatska žutica ⁶	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnih tkiva⁷	
Osip na koži	Manje često
Pruritus	Manje često
Urtikarija	Manje često
Multiformni eritem	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
Linearna bolest IgA	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
Intersticijski nefritis	Nepoznato
Kristalurija (uključujući akutnu bolest bubrega) ⁸	Nepoznato
¹ Vidjeti poglavlje 4.4	
² Vidjeti poglavlje 4.4	

³ Mučnina je češće povezana s visokim peroralnim dozama. Očiti poremećaji probavnog sistema mogu se smanjiti uzimanjem AMOKLAVIN-a uz obrok.

⁴ Uključuje pseudomembranski i hemoragijski kolitis (vidjeti poglavlje 4.4)

⁵ Umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a zabilježeno je kod bolesnika koji su liječeni betalaktamskih antibioticima, ali njihov značaj je nepoznat.

⁶ Ovi slučajevi su zabilježeni s drugim penicilinima i cefalosporinima (vidjeti poglavlje 4.4)

⁷ Ako se pojavi bilo kakva reakcija hipersenzitivnog dermatitisa, treba prestati s liječenjem (vidjeti poglavlje 4.4)

⁸ Vidjeti poglavlje 4.9

⁹ Vidjeti poglavlje 4.4

¹⁰ Vidjeti poglavlje 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 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 znakovi predoziranja

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

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

Amoksicilin se precipitira u urinarni kateter, pogotovo nakon intravenske primjene visokih doza. Trebalo bi provoditi redovne provjere prohodnosti (vidjeti poglavlje 4.4).

Liječenje intoksikacije

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

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lijekovi, kombinacije penicilina uključujući inhibitore beta-laktamaza

ATC šifra: J01CR02

Mehanizam djelovanja

Amoksicilin je polusintetski penicilin (betalaktamski antibiotik), koji inhibira jedan ili više enzima (često se odnosi na penicilin-vezujuće proteine, PBP, od eng. penicilin-binding proteins) u putu biosinteze bakterijskog peptidoglikana, sastavnog dijela bakterijskog ćelijskog zida. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do oslabljenog ćelijskog zida, nakon čega obično slijedi liza i smrt ćelije.

Amoksicilin je osjetljiv na razgradnju beta-laktamazama koje proizvode otporne bakterije, tako da spektar njegovog djelovanja ne obuhvata bakterije koje proizvode te enzime.

Klavulanska kiselina je beta-laktam strukturno sličan penicilinu. Inaktivira neke beta-laktamaze i time sprječava inaktivaciju amoksicilina. Sama klavulanska kiselina ima slab klinički koristan antibakterijski efekat.

PK/PD odnos

Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije ($T > MIC$) se smatra najznačajnijom odrednicom djelotvornosti amoksicilina.

Mehanizam otpornosti

Dva glavna mehanizma otpornosti na amoksicilin i klavulansku kiselinu su:

- Inaktivacija onim bakterijskim betalaktamazama koje same nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući klase B, C i D.
 - Promjena u penicilin-vezujućim proteinima koja smanjuje afinitet antibiotika za ciljna mjesta.
- Nepropusnost bakterija ili mehanizam izbacivanja posredstvom pumpe mogu uzrokovati bakterijsku otpornost ili joj doprinijeti, posebno kod Gram-negativnih bakterija.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija amoksicilina i klavulanske kiseline određene su od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST, od engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Mikroorganizam	Granične vrijednosti osjetljivosti ($\mu\text{g/ml}$)	
	Osjetljiv	Otporan
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.001	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 0.125^{2a,3a,3b,4}$	$> 0.125^{2a,3a,3b,4}$
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	$\leq 4^{1,5}$	$> 8^{1,5}$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ^{2b, 8} (sve indikacije osim meningitisa)	$\leq 0,25^{2b}$	$> 0,25^{2b}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	$\leq 0,5^{1,6}$	$> 1^{1,6}$
Enterobakterije u nekomplikovanim infekcijama urinarnog trakta	$\leq 32^1$	$> 32^1$
Gram-negativni anaerobi	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Gram-pozitivni anaerobi (osim <i>Clostridioides difficile</i>)	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Granične vrijednosti nevezane za vrstu ¹	$\leq 2^1$	$> 8^1$
Streptococci viridans grupe ⁸	$\leq 0.25^{2a,9}$	$> 2^{2a,9}$
<i>Pasteurella multocida</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 0.001^1$	$> 8^1$

¹ Za potrebe testiranja osjetljivosti, koncentracija klavulanske kiseline je fiksirana na 2 mg/L.

^{2a} Vrijednosti graničnih tačaka u tabeli su zasnovane na graničnim tačkama benzilpenicilina. Osjetljivost se zaključuje iz osjetljivosti na benzilpenicilin.

^{2b} Osjetljivost grupa streptokoka A, B, C i G na peniciline zaključuje se iz osjetljivosti na benzilpenicilin (indikacije koje nisu meningitis) s izuzetkom fenoksimetilpenicilina i izoksazolilpenicilina za streptokok grupe B.

^{3a} Većina stafilokoka proizvodi penicilinazu, a neki su otporni na meticilin. Bilo koji mehanizam čini ih otpornim na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin i tikarcilin. Stafilocoki koji pokazuju osjetljivost na benzilpenicilin i cefoksitin mogu se prijaviti kao osjetljivi na sve peniciline. Stafilocoki koji pokazuju rezistenciju na benzilpenicilin, ali su osjetljivi na cefoksitin, osjetljivi su na kombinacije inhibitora beta-laktamaze, izoksazolilpenicilina (oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin i flukloksacilin) i nafcilina. Za agense koji se daju oralno, treba voditi računa da se postigne dovoljna izloženost na mjestu infekcije. Stafilocoki koji pokazuju otpornost na cefoksitin otporni su na sve peniciline.

^{3b} Većina koagulaza negativnih stafilokoka su proizvođači penicilinaze, a neki su otporni na meticilin. Bilo koji mehanizam čini ih otpornim na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin i tikarcilin. Nijedna trenutno dostupna metoda ne može pouzdano otkriti proizvodnju penicilinaze kod koagulaza negativnih stafilokoka, ali se rezistencija na meticilin može otkriti pomoću cefoksitina kao što je opisano.

⁴ *S. saprophyticus* osjetljivi na ampicilin su *mecA*-negativni i osjetljivi na ampicilin, amoksicilin i piperacilin (bez ili sa inhibitorom beta-laktamaze).

⁵ Osjetljivosti na ampicilin, amoksicilin i piperacilin (sa i bez inhibitora betalaktamaze) može se zaključiti iz ampicilina. Rezistencija na ampicilin je neuobičajena kod *E. faecalis* (potvrditi sa MIC), ali je česta kod *E. faecium*.

⁶ Oksacilin 1 µg disk screen test ili benzilpenicilin MIC test će se koristiti da se isključe mehanizmi rezistencije na beta-laktam. Kada je test negativan (zona inhibicije oksacilina ≥ 20 mm, ili MIC benzilpenicilina $\leq 0,06$ mg/L) svi beta-laktamski agensi za koje su dostupne kliničke granične tačke mogu se prijaviti kao osjetljive bez daljnjeg testiranja.

⁷ Granične tačke aminopenicilina u enterokokama su zasnovane na intravenskoj primjeni. Oralna primjena je relevantna samo za infekcije urinarnog trakta.

⁸ Dodavanje inhibitora beta-laktamaze ne doprinosi kliničkoj koristi.

⁹ Benzilpenicilin (MIC ili disk difuzija) se može koristiti za skrining rezistencije na beta-laktam kod streptokoka grupe viridans. Izolati kategorizirani kao negativni, mogu se prijaviti kako osjetljivi na beta-laktamske agense za koje su navedene kliničke granične vrijednosti. Izolate kategorizirane kao pozitivne treba testirati na osjetljivost na pojedinačne agense. Za benzilpenicilin negativne izolate (MIC $\leq 0,25$ mg/L), osjetljivost se može zaključiti na osnovu benzilpenicilina ili ampicilina. Za benzilpenicilin pozitivne izolate (MIC $> 0,25$ mg/L), osjetljivost se zaključuje iz ampicilina.

Prevalencija 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 prevalencija otpornosti tolika da je korist agensa za neke tipove infekcija upitna.

Uobičajeno osjetljive vrste

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (osjetljiv na meticilin)£

Koagulaza negativni stafilokoki (osjetljivi na meticilin)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes i ostali beta-hemolitički streptokoki

Streptococcus viridians 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 za koje stečena otpornost može biti problem

<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>
Prirodno otporni organizmi
<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>
<u>Ostali mikroorganizmi</u> <i>Clamydophila pneumoniae</i> <i>Clamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma otpornosti.
£ Svi stafilokoki otporni na meticilin, otporni su i na amoksicilin i klavulansku kiselinu.
¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> koji su otporni na penicilin, ne bi trebali biti liječeni ovim oblikom amoksicilina/klavulanske kiseline (vidjeti poglavlja 4.2 i 4.4).
² Sojevi sa smanjenom osjetljivošću zabilježeni su u nekim zemljama EU s učestalošću većom od 10%.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Amoksicilin i klavulanska kiselina potpuno se otapaju 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_{max}) u oba slučaja je oko jedan sat.

Ispod su prikazani farmakokinetički rezultati studije u kojoj su se amoksicilin i klavulanska kiselina (tablete od 875 mg/125 mg davane dva puta dnevno) primjenjivale na grupi zdravih dobrovoljaca natašte.

Srednje vrijednosti (± SD) farmakokinetičkih parametara					
Primijenjena aktivna supstanca	Doza (mg)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} * (h)	AUC (µg.h/l)	T _{1/2} (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
* Medijan (raspon)

Koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu postignute amoksicilinom/klavulanskom kiselinom, jednake su onima postignutima nakon oralne primjene zasebnih ekvivalentnih doza amoksicilina i klavulanske kiseline.

Distribucija

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

Nakon intravenske primjene, i amoksicilin i klavulanska kiselina mogu se otkriti u žučnom mjehuru, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu te sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, žuči i gnoju. Amoksicilin se ne distribuira adekvatno u cerebrospinalnu tekućinu.

Iz ispitivanja na životinjama ne postoje dokazi o značajnom zadržavanju u tkivu supstanci 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 (vidjeti poglavlje 4.6).

I amoksicilin i klavulanska kiselina prolaze kroz placentarnu barijeru (vidjeti poglavlje 4.6).

Biotransformacija

Amoksicilin se djelimično izlučuje urinom kao neaktivna peniciloična kiselina u količinama ekvivalentnim 10-25% početne doze. Klavulanska kiselina se kod ljudi ekstenzivno metabolizira te eliminira urinom i fecesom te kao ugljikov 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 srednje poluvrijeme eliminacije oko jedan sat i srednji ukupni klirens oko 25 l/h kod zdravih ljudi. Različitim studijama je dokazano da se urinom izluči 50-85% amoksicilina i 27-60% klavulanske kiseline u toku 24 sata. Najveća količina klavulanske kiseline izluči se tokom prvih dva sata nakon primjene.

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

Dob

Poluvrijeme eliminacije amoksicilina je slično za djecu uzrasta 3 mjeseca do 2 godine, kao i za stariju djecu i odrasle. Kod vrlo male djece (uključujući prijevremeno rođenu novorođenčad), tokom prve sedmice života lijek ne bi trebalo primjenjivati više od dva puta dnevno s obzirom na nedovoljno razvijen mehanizam bubrežne eliminacije. Kod starijih bolesnika treba pripaziti pri odabiru doze, obzirom da je veća vjerovatnost da imaju smanjenu bubrežnu funkciju te je korisno pratiti istu.

Spol

Nakon oralne primjene amoksicilina/klavulanske kiseline kod zdravih muškaraca i žena, spol nema značajnog uticaja na farmakokinetiku amoksicilina i klavulanske kiseline.

Oštećenje bubrega

Ukupan serumski klirens 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. Stoga doziranje kod ljudi s oštećenjem bubrega, mora spriječiti pretjeranu akumulaciju amoksicilina uz održavanje dovoljne količine klavulanske kiseline (vidjeti poglavlje 4.2).

Oštećenje jetre

Lijek treba dozirati s oprezom bolesnicima s oštećenjem jetre i u redovnim razmacima pratiti jetrenu funkciju.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju posebnu opasnost za ljude na osnovu ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti na reprodukciju. Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza amoksicilina i klavulanske kiseline na psima pokazalo je nadraženost želuca, povraćanje i promjenu boje jezika. Nije provedeno ispitivanje kancerogenosti amoksicilina/klavulanske kiseline ili njihovih komponenti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

natrij škroboglikolat
mikrokristalna celuloza
koloidni silicij dioksid
magnezij stearat

Ovojnica tablete:

Opadry 04-F-28791 bijela:
hidroksipropil metil celuloza
titanij dioksid
polietilenglikol/Macrogol

6.2. Inkompatibilnosti

Nije poznata bilo kakva vrsta inkompatibilnosti.

6.3. Rok trajanja

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na sobnoj temperaturi ispod 25 °C, u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Jedna kartonska kutija sadrži 2 Al-Al blistera sa po 5 filmom obloženih tableta.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal koji potiče od lijeka treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

DEVA HOLDING A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303 Küçükçekmece/ İSTANBUL
Turska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Deva Holding A.Ş.
Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi,
Karaağaç Mah. Atatürk Cad. No: 32
Kapaklı /TEKİRDAĞ
Turska

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Unifarm d.o.o. Lukavac
Bistarac, Magistralni put bb,
75300 Lukavac
Bosna i Hercegovina

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

04-07.3-2-5042/19 od 30.03.2020.

9. Datum revizije teksta: 20.08.2024.