

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

DUOCLAV
500 mg/125 mg
film tablete
amoksisilin, klavulanska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži: Amoksicilina 500 mg (u obliku amoksicilin trihidrata) i
Klavulanske kiseline 125 mg (u obliku kalij klavulanata).

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Film tablete bijele do gotovo bijele boje, duguljastog oblika.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

DUOCLAV je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i 5.1.):

- Akutni bakterijski sinusitis (adekvatno dijagnosticiran);
- Akutni *otitis media*;
- Akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa (adekvatno dijagnosticirane);
- Vanbolnička pneumonija;
- Cistitis;
- Pijelonefritis;
- Infekcije kože i mekog tkiva, posebno celulitis, ujedi životinja, teški zubni absces sa širećim celulitisom;
- Infekcije kostiju i zglobova, posebno osteomijelitis.

Potrebno je razmotriti zvanične smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doze su izražene s obzirom na sadržaj amoksicilina/klavulanske kiseline, izuzev kada su doze izražene s obzirom na pojedinačnu komponentu.

Pri odabiru doze DUOCLAVA za liječenje određene infekcije, treba uzeti u obzir sljedeće:

- Očekivane patogene i njihovu vjerovatnu osjetljivost na antibakterijske agense (vidjeti dio 4.4.);
- Težinu i mjesto infekcije;
- Životnu dob, tjelesnu težinu i bubrežnu funkciju pacijenta, kao što je to prikazano u tekstu ispod.

Primjenu alternativnih prezentacija kombinacije amoksicilina i klavulanske kiseline (npr. onih koji obezbjeđuju više doze amoksicilina i/ili različite omjere amoksicilina i klavulanske kiseline)) trebalo bi razmatrati prema potrebi (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

U odraslih i djece tjelesne težine ≥ 40 kg, ova formulacija DUOCLAVA obezbjeđuje ukupnu dnevnu dozu od 1500 mg amoksicilina/375 mg klavulanske kiseline, kada se primjenjuje kao što je to preporučeno u tekstu ispod. U djece tjelesne težine < 40 kg, ova formulacija DUOCLAVA obezbjeđuje maksimalnu dnevnu dozu od 2400 mg amoksicilina/600 mg klavulanske kiseline, kada se primjenjuje kao što je to preporučeno u tekstu ispod. Ako se smatra da je potrebna viša dnevna doza amoksicilina, preporučeno je da se odabere drugi preparat kombinacije amoksicilina i klavulanske kiseline kako bi se izbjegla primjena nepotrebno visokih doza klavulanske kiseline (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Trajanje liječenja treba biti određeno temeljem odgovora pacijenta na lijek. Neke infekcije (npr. osteomijelitis) zahtijevaju duže periode liječenja. Liječenje ne bi trebalo trajati duže od 14 dana bez ponovnog pregleda (vidjeti dio 4.4. koji se odnosi na produženo liječenje).

Odrasli i djeca tjelesne težine ≥ 40 kg

Jedna 500 mg/125 mg tableta, 3 puta na dan.

Djeca tjelesne težine < 40 kg

20 mg/5 mg/kg/dan do 60 mg/15 mg/kg/dan, primijenjeno u tri podijeljene doze.

Djeca se mogu liječiti s DUOCLAV film tabletama ili oralnom suspenzijom.

S obzirom da se film tablete ne mogu dijeliti, djeca lakša od 25 kg ne smiju biti liječena s DUOCLAV film tabletama.

U tabeli ispod prikazana je primljena doza (mg/kg tjelesne težine) u djece tjelesne težine od 25 kg do 40 kg, nakon primjene jedne 500 mg/125 mg film tablete.

Tjelesna težina [kg]	40	35	30	25	Pojedinačna preporučena doza [mg/kg TT] (vidjeti u tekstu iznad)
Amoksicilin [mg/kg TT] po pojedinačnoj dozi (1 film tableta)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 - 20
Klavulanska kiselina [mg/kg TT] po pojedinačnoj dozi (1 film tableta)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 - 5

Djeca u dobi od 6 godina i mlađa ili djeca s tjelesnom težinom manjom od 25 kg, prvenstveno bi trebala biti liječena s DUOCLAV oralnom suspenzijom.

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni doza 4:1 formulacija kombinacije amoksicilina/klavulanske kiseline, koje su više od 40 mg/10 mg/kg na dan u djece mlađe od 2 godine.

Stariji

Smatra se da nije potrebno prilagođavanje doze.

Bubrežno oštećenje

Prilagodavanje doze se bazira na maksimalni preporučeni nivo amoksicilina.
Prilagodavanje doze nije neophodno u pacijenata s klirensom kreatinina (CrCl) većim od 30 ml/min.

Odrasli i djeca tjelesne težine ≥ 40 kg

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

Djeca tjelesne težine < 40 kg

Klirens kreatinina: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg dva puta na dan (maksimalno 500 mg/125 mg dva puta na dan)
Klirens kreatinina manji od 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg kao pojedinačna dnevna doza (maksimalno 500 mg/125 mg)
Hemodijaliza	15 mg/3,75 mg/kg/dan, jedanput na dan. Prije hemodijalize 15 mg/3,75 mg/kg. Da bi se obnovili nivoi lijeka u cirkulaciji, potrebno je primijeniti 15 mg/3,75 mg/kg nakon hemodijalize.

Oštećenje jetre

Treba dozirati s oprezom i pratiti funkciju jetre u redovnim intervalima (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Način primjene

DUOCLAV je namijenjen za oralnu primjenu.

DUOCLAV treba primijeniti uz obrok kako bi se umanjila moguća gastrointestinalna nepodnošljivost.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivne supstance, na bilo koji penicilin ili na pomoćne supstance navedene u dijelu 6.1.

Historija teške, neposredne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksa) na neki drugi beta-laktamski antibiotik (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam).

Historija žutice/jetrenog oštećenja usljed primjene amoksicilina/klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.8.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Prije početka liječenja amoksicilinom/klavulanskom kiselinom, treba obaviti pažljivo preispitivanje u vezi s prethodnim reakcijama preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili na druge beta-laktamske agense (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

Ozbiljne i ponekad fatalne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne i teške kožne neželjene reakcije) zabilježene su u pacijenata na penicilinskoj terapiji. Vjerovatnije je da će se ove reakcije javiti u pojedinaca s historijom preosjetljivosti na penicilin i u atopičara. Ako se javi alergijska reakcija, liječenje s amoksicilinom/klavulanskom kiselinom mora biti prekinuto, a odgovarajuća alternativna terapija uključena.

U slučaju kada je dokazano da je infekcija izazvana mikroorganizmom/mikroorganizmima osjetljivim na amoksicilin, treba razmotriti prebacivanje s amoksicilina/klavulanske kiseline na amoksicilin, u skladu sa zvaničnim smjernicama.

Ova prezentacija DUOCLAVA nije odgovarajuća za primjenu kada postoji visoki rizik da je pretpostavljeni patogen smanjenje osjetljivosti ili je rezistentan na beta-laktamske agense, što nije posredovano beta-laktamazama osjetljivim na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Ovu prezentaciju ne treba primjenjivati za liječenje penicilin-rezistentnog *S. pneumoniae*.

Konvulzije se mogu javiti u pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u onih koji primaju visoke doze (vidjeti dio 4.8.).

Amoksicilin/klavulansku kiselinu treba izbjegavati ako se sumnja na infektivnu mononukleozu, budući da je pojava morbiliformnog osipa bila povezana s ovim stanjem nakon primjene amoksicilina.

Istovremena primjena alopurinola, tokom liječenja s amoksicilinom, može povećati vjerovatnoću alergijskih kožnih reakcija.

Produžena primjena može povremeno rezultirati prekomjernim rastom neosjetljivih mikroorganizama.

Na početku terapije, pojava generalizovanog eritema praćenog pustulama i groznicom, može biti simptom akutne generalizovane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti dio 4.8.). Ova reakcija zahtijeva prekid primjene DUOCLAVA, a kontraindicirana je svaka naknadna primjena amoksicilina.

Amoksicilin/klavulansku kiselinu treba primjenjivati s oprezom u pacijenata s dokazanim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 4.8.).

Jetreni događaji su se pretežno javljali u muškaraca i starijih pacijenata i mogu biti povezani s produženim liječenjem. Ovi događaji su vrlo rijetko zabilježeni u djece. U svim populacijama, znaci i simptomi se obično javljaju za vrijeme ili kratko nakon liječenja, ali u nekim slučajevima ne mogu biti uočljivi sve dok ne prođe nekoliko sedmica od prestanka liječenja. Obično su reverzibilni. Jetreni događaji mogu biti teški i, u iznimno rijetkim slučajevima, zabilježeni su smrtni ishodi. Ovo se gotovo uvijek javljalo u pacijenata s ozbiljnom postojećom bolešću ili u pacijenata koji su istovremeno primjenjivali lijekove za koje se zna da imaju potencijal za jetrene efekte (vidjeti dio 4.8.).

Kolitis povezan s antibioticima zabilježen je prilikom primjene gotovo svakog antibakterijskog agensa, uključujući i amoksicilin, a prema ozbiljnosti on može varirati od blagog do životno ugrožavajućeg (vidjeti dio 4.8.). Zbog toga, važno je razmisliti o ovoj dijagnozi u pacijenata koji imaju dijareju za vrijeme ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ako se pojavi kolitis povezan s antibioticima, treba odmah prekinuti primjenu amoksicilina/klavulanske kiseline, posavjetovati se sa ljekarom i započeti odgovarajuću terapiju. Antiperistaltički lijekovi su kontraindicirani u ovoj situaciji.

Periodična procjena funkcija organskih sistema, uključujući bubrežnu, jetrenu i hematopoetsku funkciju, savjetuje se tokom produžene terapije.

Produženje protrombinskog vremena je rijetko zabilježeno u pacijenata koji su primali amoksicilin/klavulansku kiselinu. Odgovarajuće praćenje treba provesti kada je propisana istovremena primjena antikoagulanasa. Prilagođavanja doze oralnih antikoagulanasa mogu biti neophodna da bi se održao željeni nivo antikoagulacije (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

U pacijenata s bubrežnim oštećenjem, dozu treba prilagoditi shodno stepenu oštećenja bubrega (vidjeti dio 4.2.).

U pacijenata sa smanjenim mokrenjem kristalurija je vrlo rijetko uočena, uglavnom uz parenteralnu terapiju. Tokom primjene visokih doza amoksicilina, savjetuje se uzimanje dovoljne količine tečnosti i

održavanje mokrenja, kako bi se smanjila mogućnost pojave amoksilinske kristalurije. U pacijenata s kateterom u mokraćnom mjehuru, potrebna je redovna provjera prohodnosti katetera (vidjeti dio 4.9.).

Za vrijeme liječenja amoksilinom, enzimske metode s glukozom oksidazom treba koristiti kod testiranja na prisustvo glukoze u urinu, jer se mogu javiti lažno pozitivni rezultati sa ne-enzimskim metodama.

Prisustvo klavulanske kiseline u DUOCLAVU može prouzrokovati nespecifično vezivanje IgG-a i albumina za membranu eritrocita i dati lažno pozitivan Coombsov test.

Postoje izvještaji o pozitivnim rezultatima testa, pri korištenju Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testa, u pacijenata koji su primali amoksilin/klavulansku kiselinu, a za koje je naknadno utvrđeno da nemaju *Aspergillus* infekciju. Ukrštene reakcije su zabilježene primjenom Bio-Red Laboratories Platelia *Aspergillus* testa s ne-*Aspergillus* polisaharidima i polifuranozama. Zbog toga, pozitivne rezultate testova u pacijenata koji primjenjuju amoksilin/klavulansku kiselinu treba pažljivo interpretirati, te potvrditi drugim dijagnostičkim metodama.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici se rasprostranjeno koriste u praksi, bez izvještaja o interakcijama. Međutim, u literaturi postoje slučajevi povišenog INR-a (od eng. *International Normalised Ratio* - INR) u pacijenata koji su primjenjivali acenokumarol ili varfarin kao terapiju održavanja, a propisana im je terapijska kura amoksilina. Ako je istovremena primjena neophodna, protrombinsko vrijeme ili INR trebalo bi pažljivo pratiti, uz dodavanje ili izuzimanje amoksilina. Osim toga, prilagođavanje doze oralnih antikoagulanasa mogu biti neophodna (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata, uzrokujući mogući porast toksičnosti.

Probenecid

Istovremena primjena probenecida s DUOCLAVOM se ne preporučuje. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksilina. Istovremena primjena može rezultirati povišenim i produženim nivoima amoksilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

Mikofenolat mofetil

U pacijenata koji primjenjuju mikofenolat mofetil, prijavljeno je smanjenje pre-dozne koncentracije aktivnog metabolita mikofenolne kiseline (MPA) za otprilike 50%, nakon početka liječenja s oralnim amoksilinom i klavulanskom kiselinom. Promjene pre-doznog nivoa možda neće tačno predstavljati promjene u ukupnoj izloženosti mikofenolnoj kiselini. Stoga promjena doze mikofenolat mofetila normalno ne bi trebala biti potrebna u nedostatku kliničkih dokaza o disfunkciji grafta. Međutim, potrebno je provesti pažljivo kliničko praćenje za vrijeme i kratko nakon antibiotske terapije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije na životinjama nisu pokazale direktne ili indirektne štetne efekte na trudnoću, embrio-fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.). Ograničeni podaci o primjeni amoksilina/klavulanske kiseline u žena tokom trudnoće, ne indiciraju povećani rizik od kongenitalnih malformacija. U jednoj studiji u žena s prijevremenom rupturom fetalne membrane, zabilježeno je da profilaktičko liječenje s amoksilinom/klavulanskom kiselinom može biti povezano s povećanim rizikom

od nekrotizirajućeg enterokolitisa u neonatusa. Primjenu tokom trudnoće treba izbjegavati, osim u slučaju ako se ona od strane ljekara smatra ključnom.

Dojenje

Objekte supstance se izlučuju u majčino mlijeko (nema podataka o efektima klavulanske kiseline u dojenčeta). Posljedično, mogući su proljev i gljivična infekcija sluznica u dojenčeta, tako da u tom slučaju dojenje možda treba prekinuti. Treba uzeti u obzir i mogućnost senzibilizacije. Amoksisicilin/klavulansku kiselinu treba primijeniti tokom dojenja isključivo nakon procjene odnosa koristi i rizika od strane nadležnog ljekara.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedene studije koje pokazuju efekte na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Međutim, mogu se javiti neželjena djelovanja (npr. alergijske reakcije, omaglica, konvulzije), koja mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama (vidjeti dio 4.8.).

4.8. Neželjena djelovanja

Najčešća zabilježena neželjena djelovanja lijeka su dijareja, mučnina i povraćanje.

Podaci o neželjenim djelovanjima lijeka potiču iz kliničkih i postmarketinških studija, a sortirani su prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema i navedeni u tekstu ispod.

Sljedeće terminologije su korištene pri klasifikaciji javljanja neželjenih djelovanja:

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 (učestalost se ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<u>Infekcije i infestacije</u>	
Mukokutana kandidijaza	Često
Prekomjerni rast neosjetljivih mikroorganizama	Nepoznato
<u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u>	
Reverzibilna leukopenija (uključujući i neutropeniju)	Rijetko
Trombocitopenija	Rijetko
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznato
Hemolitička anemija	Nepoznato
Produženje vremena krvarenja i protrombinskog vremena ¹	Nepoznato
<u>Poremećaji imunološkog sistema¹⁰</u>	
Angioneurotski edem	Nepoznato
Anafilaksa	Nepoznato
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>	
Omaglica	Manje često
Glavobolja	Manje često
Reverzibilna hiperaktivnost	Nepoznato

Konvulzije ²	Nepoznato
Aseptički meningitis	Nepoznato
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>	
Dijareja	Vrlo često
Mučnina ³	Često
Povraćanje	Često
Loša probava	Manje često
Kolitis povezan s antibioticima ⁴	Nepoznato
“Dlakavi crni“ jezik	Nepoznato
<u>Poremećaji hepatobilijarnog sistema</u>	
Porast AST i/ili ALT ⁵	Manje često
Hepatitis ⁶	Nepoznato
Holestatska žutica ⁶	Nepoznato
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva⁷</u>	
Osip po koži	Manje često
Svbež	Manje često
Urtikarija	Manje često
Multiformni eritem	Rijetko
Stevens-Johnsonov sindrom	Nepoznato
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato
Bulozni eksfolijativni dermatitis	Nepoznato
Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) ⁹	Nepoznato
Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato
<u>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</u>	
Intersticijalni nefritis	Nepoznato
Kristalurija ⁸	Nepoznato
¹ Vidjeti dio 4.4. ² Vidjeti dio 4.4. ³ Mučnina je češće povezana s višim oralnim dozama. Ako su gastrointestinalne reakcije očigledne, mogu se umanjiti uzimanjem amoksicilina/klavulanske kiseline uz obrok. ⁴ Uključujući pseudomembranozni i hemoragični kolitis (vidjeti dio 4.4.). ⁵ Umjereni porast AST i/ili ALT je primijećen u pacijenata koji se liječe beta-laktamskim antibioticima, ali značaj ovog nalaza nije poznat. ⁶ Ovi događaji su bili zabilježeni uz druge peniciline i cefalosporine (vidjeti dio 4.4.). ⁷ Ako se javi bilo koja forma hipersenzitivnog dermatitisa, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.4.). ⁸ Vidjeti dio 4.9. ⁹ Vidjeti dio 4.4. ¹⁰ Vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.	

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja 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 djelovanja 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

Gastrointestinalni simptomi i poremećaj ravnoteže tečnosti i elektrolita mogu biti očiti. Uočena je amoksicilinska kristalurija, koja u nekim slučajevima dovodi do bubrežnog zatajenja (vidjeti dio 4.4.).

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

Zabilježena je pojava taloženja amoksicilina u kateterima unutar mokraćnog mjehura, naročito nakon intravenske primjene visokih doza. Treba provoditi redovnu provjeru prohodnosti katetera (vidjeti dio 4.4.).

Liječenje intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi se mogu liječiti simptomatski, s naglaskom na odražavanje ravnoteže vode i elektrolita.

Amoksicilin/klavulansku kiselinu je moguće ukloniti iz cirkulacije putem hemodijalize.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Kombinacije penicilina, uključujući i inhibitore beta-laktamaze. ATC kod: J01CR02.

Mehanizam djelovanja

Amoksicilin je polusintetski penicilin (beta-laktamski antibiotik), koji inhibira jedan ili više enzima (često nazivani penicilin-vezujući proteini (*eng. Penicillin-Binding Proteins* - PBPs) u biosintetskom putu bakterijskog peptidoglikana, koji je integralna strukturalna komponenta bakterijskog ćelijskog zida. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do slabljenja ćelijskog zida, što je obično praćeno lizom i smrću ćelije.

Amoksicilin je podložan degradaciji djelovanjem beta-laktamaza koje proizvode rezistentne bakterije, te zbog toga spektar aktivnosti samog amoksicilina ne uključuje mikroorganizme koji proizvode ove enzime.

Klavulanska kiselina je slična penicilinima po beta-laktamskoj strukturi. Ona inaktivira neke beta-laktamaze i na taj način sprečava inaktivaciju amoksicilina. Sama klavulanska kiselina ne ispoljava klinički značajan antibakterijski efekt.

Farmakokinetičko/farmakodinamički odnos

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

Mehanizmi rezistencije

Dva su glavna mehanizma rezistencije na amoksisilin/klavulansku kiselinu:

- Inaktivacija putem onih bakterijskih beta-laktamaza koje same po sebi nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući klasu B,C i D;
- Promjena penicilin-vezujućih proteina, što smanjuje afinitet antibakterijskog agensa za cilj.

Nepropustljivost bakterija ili mehanizmi efluksne pumpe mogu uzrokovati ili doprinosti bakterijskoj rezistenciji, naročito kod Gram-negativnih bakterija.

Granice osjetljivosti (prijelomne tačke)

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

Mikroorganizam	Granice osjetljivosti (µg/ml)		
	Osjetljiv	Sred. osjet.	Otporan
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤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
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1, 4}	-	-	>8
Gram-negativni anaerobi ¹	≤4	8	>8
Gram-pozitivni anaerobi ¹	≤4	8	>8
Granice osjetljivosti nevezane za vrstu ¹	≤2	4-8	>8

¹Zabilježene vrijednosti su za koncentracije amoksicilina. U svrhe ispitivanja osjetljivosti, koncentracija klavulanske kiseline je fiksirana na 2 mg/l.
²Zabilježene vrijednosti su koncentracije oksacilina.
³Vrijednosti granica osjetljivosti u tabeli, baziraju se na granice osjetljivosti ampicilina.
⁴ Rezistentna granica osjetljivosti od R>8 mg/L, osigurava da su svi izolati s mehanizmima rezistencije zabilježeni kao rezistentni.
⁵ Vrijednosti granica osjetljivosti u tabeli su bazirane na granice osjetljivosti benzilpenicilina.

Prevalencija rezistencije može varirati geografski i vremenski za odabrane vrste, tako da su lokalne informacije o rezistenciji poželjne, naročito kada se liječe teške infekcije. Po potrebi, savjet stručnjaka se može potražiti kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korisnost antibiotika upitna kod barem nekih tipova infekcija.

Često osjetljive vrste

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (meticilin-osjetljivi)£
Koagulaza-negativni stafilokoki (meticilin-

<p>osjetljivi) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i drugi beta- hemolitički streptokoki <i>Streptococcus viridans</i> grupa</p> <p><u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Capnocytophaga spp.</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella spp.</i></p>
<p><u>Vrste čija stečena rezistencija može biti problem</u></p> <p><u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> §</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>Prirodno rezistentni mikroorganizmi</u></p> <p><u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Umjerena prirodna osjetljivost, u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije. £ Svi meticilin-rezistentni stafilocoki su rezistentni na amoksicilin/klavulansku kiselinu. ¹<i>Streptococcus pneumoniae</i> koji je rezistentan na penicilin ne bi trebao biti tretiran s ovom prezentacijom amoksicilina/klavulanska kiselina (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.). ²Sojevi sa smanjenom osjetljivošću su zabilježeni u nekim zemljama EU, s učestalosti višom od 10%.</p>

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Amoksisilin i klavulanska kiselina se u potpunosti disociraju u vodenom rastvoru pri fiziološkom pH. Obje komponente se brzo i dobro apsorbiraju nakon oralne primjene. Nakon oralne primjene, amoksisilin i klavulanska kiselina imaju bioraspodjelivost od približno 70%. Profili u plazmi za obje komponente su slični, a vrijeme za postizanje vršne koncentracije u plazmi (T_{max}) u svakom slučaju iznosi približno jedan sat.

Rezultati farmakokinetičke studije, u kojoj su amoksisilin/klavulanska kiselina (500 mg/125 mg tablete, 3 puta na dan) davani grupama zdravih dobrovoljaca na tašte, predstavljeni su u tekstu ispod.

Glavni (\pm SD) farmakokinetički parametri					
Primijenjena aktivna supstanca(e)	Jačina	C_{max}	T_{max}^*	AUC _(0-24h)	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoksisilin					
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 - amoksisilin, CA - klavulanska kiselina * Srednja vrijednost (omjer)					

Serumske koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline, koje se postižu s amoksicilinom/klavulanskom kiselinom, slične su onima nakon oralne primjene ekvivalentnih doza samog amoksicilina ili klavulanske kiseline.

Distribucija

Oko 25% ukupne klavulanske kiseline u plazmi i 18% ukupnog amoksicilina u plazmi, vezano je za proteine plazme. Prividni volumen distribucije je oko 0,3-0,4 l/kg za amoksisilin i oko 0,2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primjene i amoksisilin i klavulanska kiselina su pronađeni u žučnom mjehuru, abdominalnom tkivu, koži, masnom tkivu, mišićnom tkivu, sinovijalnoj i peritonealnoj tečnosti, žuči i gnoju. Amoksisilin se ne distribuira adekvatno u cerebrospinalnu tečnost.

Iz studija na životinjama, nema dokaza o značajnom zadržavanju derivata lijeka u tkivima (za obje komponente). Amoksisilin se, kao i većina penicilina, može detektirati u majčinom mlijeku. Male količine (u tragovima) klavulanske kiseline, također se mogu detektirati u majčinom mlijeku (vidjeti dio 4.6.).

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

Biotransformacija

Amoksisilin se djelomično izlučuje urinom kao neaktivna peniciloična kiselina, u količinama koje odgovaraju 10-25% od početne doze. Klavulanska kiselina se u ljudi ekstenzivno metaboliše i eliminiše putem urina i fecesa, kao i putem ugljičnog dioksida u izdahnutom vazduhu.

Eliminacija

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

Prosječni poluživot eliminacije amoksicilina/klavulanske kiseline je oko jedan sat, a prosječni ukupni klirens iznosi oko 25 l/h u zdravih ispitanika. Približno 60 do 70% amoksicilina i približno 40 do 65% klavulanske kiseline se izlučuje nepromijenjeno u urin, tokom prvih 6 sati nakon jednokratne primjene tableta amoksicilina/klavulanske kiseline od 250 mg /125 mg ili 500 mg/125 mg. Različite studije su pokazale da urinarno izlučivanje za amoksicilin iznosi 50-85%, te između 27-60% za klavulansku kiselinu, u toku perioda od 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 (vidjeti dio 4.5.)

Životna dob

Poluživot eliminacije amoksicilina je sličan u djece uzrasta od oko 3 mjeseca do 2 godine, te u starije djece i odraslih. Za veoma malu djecu (uključujući i prijevremeno rođenu djecu) u prvoj sedmice života, interval primjene lijeka ne bi trebao prelaziti primjenu dva puta na dan, zbog nezrelosti bubrežnog puta eliminacije. U starijih pacijenata, zbog vjerovatno smanjenje bubrežne funkcije, treba obratiti pažnju na odabir doze, a može biti od koristi i praćenje bubrežne funkcije.

Pol

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

Bubrežno oštećenje

Ukupni serumski klirens amoksicilina/klavulanske kiseline se smanjuje proporcionalno sa smanjivanjem bubrežne funkcije. Smanjenje u klirensu lijeka je izraženije za amoksicilin nego za klavulansku kiselinu, jer se veći udio amoksicilina izlučuje putem bubrega. Kod bubrežnog oštećenja, doze stoga moraju spriječiti neželjenu akumulaciju amoksicilina, uz održavanje adekvatnih nivoa klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje jetre

Pacijentima s oštećenjem jetre lijek treba dozirati s oprezom, a njihovu jetrenu funkciju kontrolisati u redovnim vremenskim intervalima.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci otkrivaju da nema posebnog rizika/opasnosti za ljude, temeljem studija sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

Studije toksičnosti ponovljenih doza amoksicilina/klavulanske kiseline, koje su se provodile na psima, pokazale su želučanu iritaciju, povraćanje i obezbojeni jezik.

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s amoksicilinom/klavulanskom kiselinom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Tabletno jezgro

- Krosopovidon
- Kroskarmeloza natrij

- Silicij dioksid, koloidni
- Magnezij stearat
- Mikrokristalna celuloza

Film obloga

- Opadry White OY-S-7191 (hidroksimetilpropilceluloza, titan dioksid (E171), propilenglikol, etilceluloza)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

48 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C, zaštićeno od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Hladnoformirajući Alu/Alu blister sa sadržajem 5 film tableta (3 blistera u kutiji).

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

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka, vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek, farmaceutska i hemijska industrija, dioničko društvo, Jukićeva 53, Sarajevo, BiH

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

04-07.3-2-12100/21 od 17.05.2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

17.05.2023.