

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

CLIACIL<sup>®</sup>, film tablete, 500 mg  
CLIACIL<sup>®</sup>, film tablete, 750 mg  
CLIACIL<sup>®</sup>, film tablete, 1000 mg

INN: fenoksimetilpenicilin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 500 mg fenoksimetilpenicilin-kalijuma.  
Jedna film tableta sadrži 750 mg fenoksimetilpenicilin-kalijuma.  
Jedna film tableta sadrži 1000 mg fenoksimetilpenicilin-kalijuma

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

CLIACIL 500 mg: bele do žućkaste, okrugle, bikonveksne film tablete sa podeonom linijom na jednoj strani.  
CLIACIL 750 mg: bele do žućkaste, duguljaste, bikonveksne film tablete. CLIACIL 1000 mg: bele do žućkaste, duguljaste, bikonveksne film tablete sa podeonom linijom.

**Tableta jačine 500 mg i 1000 mg se može podeliti na jednake doze.**

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lečenje blagih do umereno teških infekcija izazvanih mikroorganizmima osetljivim na penicilin kao što su:

- infekcije uha, grla i nosa (faringitis, tonzilitis, sinusitis, otitis media);
- infekcije donjih disajnih puteva (bronhitis, bronhopneumonija, pneumonija);
- infekcije uzrokovane beta-hemolitičkim streptokokama grupe A, npr. šarlah, erizipel, profilaksa recidiva reumatske groznice;
- infekcije kože (piodermija, furunkuloza, celulitis);
- profilaksa endokarditisa kod zahvata u području zuba, usne duplje i vilice ili u gornjim delovima respiratornog trakta.

Prilikom primene antibiotika, neophodno je uzeti u obzir zvanične smernice o propisivanju antibiotika u kliničkoj praksi.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje:

Doziranje je individualno zavisno od prirode i težine infekcije.

Prema osetljivosti mikroorganizma i vrsti i težini bolesti lekar može prilagoditi dozu.

##### *Odrasli*

Odrasli do 70 kg telesne mase: 750 mg na svakih 6 do 8 sati.

Odrasli preko 70 kg telesne mase: 750 mg-1000 mg na svakih 6 do 8 sati.

Kod starijih pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega, produženo je poluvreme eliminacije fenoksimetilpenicilina za oko četiri sata, pa je potrebno da se produži vremenski interval između doza.

### *Deca i adolescenti*

Deca starija od 3 godine do 25 kg telesne mase: 250 mg svakih 6 do 8 sati.

Deca od 25 kg do 40 kg telesne mase: 250 mg- 500 mg na svakih 6 do 8 sati.

Kod dece mlađe od 3 godine nije moguće postići odgovarajuću dozu leka primenom CLIACIL film tableta. CLIACIL film tablete nisu prikladne za primenu kod dece mlađe od 6 godina zbog farmaceutskog oblika.

### Način primene:

Tablete je najbolje uzeti jedan sat pre obroka i progutati, bez žvakanja, sa dovoljnom količinom vode (200-250 mL). Ukoliko se lek uzme nakon obroka, resorpcija aktivne supstance u krvotok može biti odložena i smanjena.

Terapija fenoksimetilpenicilinom obično traje 7-10 dana, najmanje 2-3 dana nakon što nestanu simptomi bolesti. Terapija se ne sme proizvoljno prekinuti nakon nestanka kliničkih znakova bolesti, jer može doći do recidiva bolesti i naknadnih komplikacija (reumatske groznice, glomerulonefritis).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Pacijente sa teškim poremećajima gastrointestinalnog trakta sa povraćanjem i dijarejom ne treba lečiti oralnim fenoksimetilpenicilinom, jer se može očekivati nedovoljna resorpcija (preporučuje se parenteralna terapija).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Kod bolesti kao što su teška pneumonija, empiem, sepsa, perikarditis, meningitis indikovana je parenteralna terapija penicilinom.

Moguća je unakrsna alergijska reakcija između fenoksimetilpenicilina i drugih beta-laktamskih antibiotika.

Kod pacijenata sa predispozicijom za alergije (npr. polenska groznica, astma) povećava se rizik od teških reakcija preosetljivosti i stoga bi u takvim slučajevima trebalo primeniti fenoksimetilpenicilin sa oprezom.

Kod pacijenata sa srčanim oboljenjima ili teškim poremećajima elektrolita, neophodno je uzeti u obzir sadržaj kalijuma koji se nalazi u leku.

Kada se razvije alergija, terapiju treba prekinuti, a pacijente lečiti konvencionalnim lekovima kao što su adrenalin, antihistaminici i glukokortikoidi.

Preporučuje se dugoročna kontrola krvne slike, diferencijalne krvne slike i funkcije jetre i bubrega.

Zbog dugotrajne terapije treba uzeti u obzir mogućnost rasta rezistentnih klica ili patogenih gljivica.

Prilikom primene leka potrebno je obratiti pažnju u slučaju infektivne mononukleoze, jer može izazvati osip.

Pri ozbiljnoj i dugotrajnoj dijareji, treba uzeti u obzir pseudo-membranozni kolitis izazvan antibioticima, koji može biti životno ugrožavajući. Zbog toga je u ovim slučajevima neophodno odmah prekinuti lečenje i inicirati terapiju prema poreklu agensa (npr. Vankomicin oralno). Peristaltički inhibitori su kontraindikovani.

Terapija anafilaktičkog šoka:

Pored ostalih zajedničkih mera, treba obezbediti i prohodnost disajnih puteva.

Akutne medicinske procedure:

Odmah primeniti adrenalin i.v.

Nakon razblaživanja 1 mL standardnog rastvora adrenalina (1:1000) do 10 mL, polako ubrizgajte 1 mL razblaženog rastvora, tj. 0,1 mg adrenalina, uz kontrolu pulsa i krvnog pritiska zbog rizika od poremećaja srčanog ritma.

Doziranje adrenalina se može ponoviti.

Zatim, antihistaminici intravenski, npr. ekspander plazme, humani albumin, kompletan rastvor elektrolita.

Naknadna primena glukokortikoida i.v. npr. 250 - 1000 mg prednizolona (ili ekvivalentne količine derivata).

Doza glukokortikoida se može ponoviti.

Dalje opcije lečenja uključuju veštačko disanje, inhalaciju kiseonikom i primenu kalcijuma.

Pacijent mora biti pod stalnim nadzorom.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Kao i drugi penicilini, fenoksimetilpenicilini su aktivni samo protiv proliferativnih mikroorganizmima, fenoksimetilpenicilin ne treba kombinovati sa bakteriostatskim antibioticima. Kombinacija sa drugim antibiotikom je moguća samo kada se može očekivati sinergizam ili aditivno dejstvo. Pojedinačne komponente kombinacija moraju se primenjivati u punoj efektivnoj dozi (izuzev za dokazani sinergizam kad je smanjena doza toksične kombinacije).

Moguća je kompeticija i inhibicija izlučivanja pri istovremenoj primeni sa antiinflamatornim lekovima, anti-reumatskim lekovima, antipireticima (posebno indometacinom, fenilbutazonom, visokim dozama salicilata), kao i probenecidom.

Ako se tokom obroka uzima fenoksimetilpenicilin, dejstvo se usporava. Kao i kod drugih antibiotika, fenoksimetilpenicilin može smanjiti efikasnost oralnih kontraceptiva.

Neenzimske metode detekcije glukoze u urinu mogu pokazati lažno pozitivan rezultat, kao i kod detekcije uracilina i određivanja aminske kiseline u urinu metodom ninhidrina.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### *Trudnoća*

CLIACIL se može primenjivati tokom trudnoće kod infekcija uzrokovanih penicilin senzitivnim patogenima. Iako ne postoje znaci embriotoksičnosti, teratogenosti ili mutagenosti iz studija na životinjama, fenoksimetilpenicilin treba primenjivati tokom trudnoće tek nakon pažljivog razmatranja.

##### *Laktacija-dojenje*

Lek CLIACIL se izlučuje u majčino mleko. Maksimalne koncentracije u mleku dostižu oko 50% maksimalnih koncentracija u serumu. Nije bilo neželjenih dejstava kod odojčadi koji su hranjeni ovim mlekom, ali se ne može isključiti rizik od senzibilizacije ili modifikacije crevne flore. Tokom dojenja oko 0,1% od roditeljske doze fenoksimetilpenicilina dostavlja se organizmu bebe. Prema tome, ne treba dojiti tokom terapije.

Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija lekom CLIACIL mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije lekom CLIACIL za ženu.

##### *Plodnost*

Studije na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek CLIACIL nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Penicilin se obično dobro podnosi, ali se takođe javljaju neželjena dejstva.

##### *Gastrointestinalni poremećaji*

Predstavljaju oko 5-10% neželjenih dejstava terapije fenoksimetilpenicilinom i uključuju mučninu, povraćanje, gubitak apetita, pritisak u želucu, bol u stomaku, nadimanje i dijareju. Ovi poremećaji obično imaju blag tok i prestaju nakon prekida terapije. U slučaju teške i uporne dijareje tokom ili nakon terapije, koja može biti praćena temperaturom i bolovima u abdomenu, mora se razmotriti pseudomembranozni kolitis uzrokovan antibioticima.

Retko: zapaljenje sluzokože, posebno u području usta.

U veoma retkim slučajevima može se stvoriti crni jezik.

U retkim slučajevima mogu se javiti suva usta i promena ukusa

##### *Poremećaji imunskog sistema*

Mogu se očekivati alergijske reakcije, uglavnom u obliku egzantema i svraba.

Alergijska reakcija tipa urtikarije obično ukazuje na alergiju na penicilin i zahteva prekid terapije.

Veoma teške alergijske reakcije mogu da se jave kao posledica senzibilizacije na grupu 6-aminopenicilinskih kiselina, npr. bronhospazam, rinitis, bol u zglobovima, eozinofilija, angioneurotski edem, edem larinksa, hemolitička anemija, alergijski vaskulitis, toksična epidermalna nekroliza, *Stevens-Johnson-ov* sindrom i akutni nefritis.

Reakcije preosetljivosti tipa anafilaktičnog šoka takođe su primećene nakon oralne primene penicilina. Teške anafilaktičke reakcije (javljaju se ređe nego nakon intravenske ili intramuskularne primene doze) zahtevaju odgovarajuće mere.

#### *Poremećaji krvi i limfnog sistema*

U retkim slučajevima javlja se granulocitopenija, trombocitopenija, eozinofilija, pancitopenija, anemija ili mijelosupresija.

Ovi poremećaji su reverzibilni.

#### *Poremećaji bubrega i urinarnog sistema*

U retkim slučajevima javlja se intersticijalni nefritis.

#### *Endokrini poremećaji*

Terapija fenoksimetilpenicilinom može dovesti do porasta nivoa estrogena u plazmi i urinu kod trudnica.

#### *Ostali poremećaji*

Dugotrajna i ponovljena upotreba može dovesti do superinfekcije otpornim bakterijama ili formama.

Kod pacijenata sa oboljenjima srca ili teškim elektrolitnim poremećajima treba uzeti u obzir sadržaj kalijuma u kalijumovoj soli fenoksilmetilpenicilina (kako ne bi izazvao hiperkalemiju).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Odrasli dobro tolerišu dnevnu dozu do 4000 mg, jer penicilin ima nisku toksičnost i širok terapijski indeks. Toksičnost fenoksimetilpenicilina je zanemarljiva, a terapijska širina je izuzetno velika. Kao i kod drugih penicilina, oralna primena terapijskih višekratnih doza fenoksimetilpenicilina nije akutno toksična.. Oralnom primenom je praktično nemoguće postizanje koncentracija koje dovode do pojave neurotoksičnih simptoma.

Deca i adolescenti

Poremećaji nervnog sistema

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** antibiotik.

**ATC šifra:** J01CE02

Fenoksimetilpenicilin (penicillin V) je biosintetski antibiotik, inaktivira se beta-laktamazama, stabilan je u kiseloj sredini i deluje baktericidno.

Mehanizam delovanja je inhibicija sinteze bakterijskog ćelijskog zida (faza rasta), blokirajući transpeptidaze.

Spektar antibakterijskog dejstva penicilina V odgovara spektru penicilina G i uključuje sledeće patogene:

*Actinomyces, Bacillus anthracis, Bacteroides, Clostridium, Corynebacterium diphtheriae, Erysipelothrix rhusiopathiae, Fusobacterium, Leptospira, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitis, Pasteurella multocida, Spirillum minus, Staphylococcus aureus, Streptobacillus moniliformis, Streptococcus pneumoniae (pneumococcus), Streptococcus pyogenes (tip A), Streptococcus (tip B and C), Streptococcus bovis (tip D), Streptococcus viridans, anaerobne streptokoke, Treponema, Veillonella.*

Fenoksimetilpenicilin (Penicillin V) nije otporan na laktamaze i stoga ne utiče na patogene koje ovi enzimi proizvode (kao što su stafilokoke ili gonokoke). Enterococcus (*Streptococcus faecalis and faecium*) su naročito senzitivni.

Kod *Staphylococcus aureus*-a se povećava rezistencija na 70%. Kod pneumokoka i gonokoka je i dalje nizak nivo rezistencije, ali postoji zapažen trend rasta. Gram-pozitivne bakterije su različito osetljive. Postoji unakrsna rezistencija između penicilina V i drugih oralnih penicilina, delom sa ampicilinom. Terapijski spektar penicilina V ne uključuje *Enterobacteriaceae* (npr. *Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter* i druge). *Nocardia i Pseudomonas aeruginosa* su rezistentni.

Patogeni sa varijabilnom senzitivnošću:

*Bacteroides fragilis* drugi *Bacteroides spp. Brucella, Clostridium perfringens* (neki sojevi), *Clostridium ramosum* (neki sojevi), *Fusobacterium varium* i *Fusobacterium mortiferum*.

Farmakodinamski efekti:

Fenoksimetilpenicilin je stabilan u želudačnoj kiselini i resorbuje se u gornjem delu intestinalnog trakta nakon prolaska kroz želudac. Stepen resorpcije je od 50 do 60%. Unos hrane smanjuje resorpciju.

Maksimalne koncentracije u serumu se postižu nakon 30 do 60 minuta. Poluvreme eliminacije u serumu je 30 do 45 minuta. Kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega, eliminacija je usporena. 0 do 12 časova nakon primene antibiotika, oko 25% primenjene doze je u urinu prisutno u nepromenjenom, mikrobiološki aktivnom obliku. Otprilike 30 do 55% od primenjene doze se nalazi u urinu kao neaktivni metaboliti.

Klinička efikasnost i bezbednost:

Studije akutne toksičnosti kod miševa i pacova i hronične toksičnosti kod pacova i pasa nisu predstavile dokaze o toksičnosti fenoksimetilpenicilina. U objavljenim radovima nije prikazan mutageni potencijal fenoksimetilpenicilina. Ni sudije na različitim životinjskim vrstama nisu dokazale teratogeni efekat. Fenoksimetilpenicilin u krvi fetusa dostiže 44% koncentracije iz majčine krvi. Bezbednost leka je potvrđena dugotrajnom upotrebom u kliničkoj praksi.

Koeficijent između koncentracije u mleku i koncentracije u serumu bio je iznad 0,2 nakon jedne oralne doze fenoksimetilpenicilina.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### *Resorpcija*

Fenoksimetilpenicilin dobro prodire u tkiva i terapijska koncentracija se postiže u različitim organima i telesnim tečnostima. Vezivanje za proteine plazme je oko 60% (55-70%).

### *Distribucija*

Fenoksimetilpenicilin ima relativno nizak volumen distribucije (0,2-0,3 L/kg). Distribuirana se u ekstracelularnu tečnost, ali teško prolazi kroz biološke membrane, jer jonizuje i slabo se rastvara u lipidima. Najveća količina fenoksimetilpenicilina se nalazi u jetri i bubrezima. Penicilini se uglavnom slabo vezuju za proteine plazme (25-75%) i vrlo niske koncentracije se postižu u tkivima i tečnostima. Distribucija je proučavana na eksperimentalnom modelu. Studija je pokazala da su koncentracije antibiotika dobijeni u inficiranoj perikardnoj tečnosti kod pasa viši nego kod neinficiranih pasa.

### *Biotransformacija*

Samo se mali deo ukupne doze fenoksimetilpenicilina metaboliše, oko 75-90% leka se eliminiše nepromenjeno. Derivati penicilinske kiseline proizvedeni tokom procesa biotransformacije imaju tendenciju izazivanja alergije.

### *Eliminacija*

Poluvreme eliminacije fenoksimetilpenicilina je kratko, oko 1,5 sata. Fenoksimetilpenicilin se prvenstveno izlučuje glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Oštećenje bubrega produžava poluvreme eliminacije penicilina u serumu.

### *Linearnost / nelinearnost*

Farmakokinetika fenoksimetilpenicilina je linearna u preporučenom dnevnom opsegu doza.

### *Farmakokinetička / farmakodinamička veza*

Slično, kao i kod drugih betalaktamskih antibiotika, kada vreme fenoksimetilpenicilina u plazmi premašuje MIC ( $T > MIC$ ) pokazano je da je to u najboljoj korelaciji sa efikasnošću.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Testovi akutne toksičnosti kod miševa i pacova i studije hronične toksičnosti kod pacova i pasa nisu pokazale toksično dejstvo penicilina. U objavljenim studijama nisu dokazale nijedan mutageni potencijal penicilina. Čak i testiranje različitih vrsta životinja nije pokazalo teratogene efekte. Nivo penicilina u krvi fetusa dostigao je koncentraciju 44% od krvi majke. Bezbednost leka potvrđena je tokom dovoljno duge upotrebe u kliničkoj praksi.

Ekskrecija dojenjem: količnik između koncentracija u mleku i u serumu u testovima je u opsegu od 0,05 do 1,02 (srednja je 0,15) posle jedne oralne doze fenoksimetilpenicilina. Tokom dojenja, otprilike 0,1% od roditeljske doze fenoksimetilpenicilina dostavlja se bebi.

Procena rizika životne sredine (ERA)

Opasnost od antimikrobne rezistencije se odnosi na to kako pacijenti i receptori koriste antibiotike. Neracionalna upotreba ovih supstanci je uzrok nastanka i selekcije mikroorganizama otpornih na lekove.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

#### Jezgro tablete:

Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat

Skrob, kukuruzni

Celuloza, mikrokristalna

Magnezijum-stearat

Omotač tablete:

Osnovni butil-metakrilat kopolimer  
Makrogol 6000  
Natrijum-laurilsulfat  
Titan-dioksid, E 171  
Stearinska kiselina 50

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

**6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

**6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

**6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutarirroda i sadrž leka je blister, koji se sastoji iz: aluminijumske folije i PVC filma.  
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze se 3 blistera sa po 10 film tableta i Uputstvo za lek.

**6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

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

**7. NOSILAC DOZVOLE**

ZDRAVLJE LEK DOO NIŠ- CRVENI KRST  
Vazduhoplovaca bb, Niš-Crveni Krst

**8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj prve dozvole:  
CLIACIL film tableta, 500 mg: 515-01-02108-16-001  
CLIACIL film tableta, 750 mg: 515-01-02109-16-001  
CLIACIL film tableta, 1000 mg: 515-01-02111-16-001

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:  
CLIACIL film tableta, 500 mg: 29.06.2018.  
CLIACIL film tableta, 750 mg: 29.06.2018.  
CLIACIL film tableta, 1000 mg: 29.06.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jun, 2018.