

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Augmentin[®], 875mg + 125mg, film tablete

INN: amoksicilin, klavulanska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 875 mg amoksicilina u obliku amoksicilin, trihidrata i 125 mg klavulanske kiseline u obliku kalijum-klavulanata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Duguljaste, bikonveksne film tablete, bele do skoro bele boje, sa utisnutom oznakom „AC” sa obe strane tablete i podeonom linijom na jednoj strani tablete između utisnute oznake „A“ i „C“.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Upotreba leka Augmentin je indicovana u terapiji sledećih infekcija kod odraslih osoba i dece (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1):

- akutnog bakterijskog sinuzitisa (adekvatno dijagnostikovanog)
- akutnog otitis media
- akutnih egzacerbacija hroničnog bronhitisa (adekvatno dijagnostikovanih)
- vanbolničkih pneumonija
- cistitisa
- pijelonefritisa
- infekcija kože i mekih tkiva, posebno celulitisa, ujeda životinjskog porekla, teških dentogenih apscesa sa celulitisom koji se širi
- infekcija kostiju i zglobova, posebno osteomijelitisa.

Potrebno je uzeti u obzir zvanične vodiče o adekvatnoj primeni antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doze su izražene kao sadržaj amoksicilina/klavulanske kiseline, izuzev u slučaju kada su izražene doze pojedinačnih komponenti.

Prilikom izbora doze leka Augmentin u terapiji infekcije potrebno je uzeti u obzir sledeće:

- očekivane patogene i njihovu osetljivost na antibakterijske lekove (videti odeljak 4.4)
- težinu i mesto infekcije
- uzrast, telesnu masu i bubrežnu funkciju pacijenta, u skladu sa niže navedenim podacima.

Potrebno je uzeti u obzir primenu drugih oblika i jačina leka Augmentin (npr. koji obezbeđuju više doze amoksicilina i/ili različite odnose koncentracija amoksicilina i klavulanske kiseline) onda kada je to neophodno (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Kod odraslih osoba i dece ≥ 40 kg ova formulacija leka Augmentin upotrebljena prema preporukama navedenim u nastavku teksta obezbeđuje ukupnu dnevnu dozu od 1750 mg amoksicilina/250 mg klavulanske kiseline pri režimu doziranja dva puta dnevno, odnosno 2625 mg amoksicilina/375 mg klavulanske kiseline pri režimu doziranja tri puta dnevno. Kod dece < 40 kg, navedena formulacija leka upotrebljena prema preporukama navedenim u nastavku teksta, obezbeđuje maksimalnu dnevnu dozu od 1000-2800 mg amoksicilina/143-400 mg klavulanske kiseline. Ukoliko se smatra da je potrebna upotreba više dnevne doze amoksicilina, preporučuje se izbor druge formulacije leka Augmentin, kako bi se izbegla nepotrebna primena visokih dnevnih doza klavulanske kiseline (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Trajanje terapije bi trebalo da bude određeno kliničkim odgovorom pacijenta. Pojedine infekcije (npr. osteomijelitis) zahtevaju primenu terapije tokom dužeg vremenskog perioda. Lečenje ne bi trebalo da traje duže od 14 dana bez ponovljene kliničke procene (videti odeljak 4.4 za informacije u vezi sa produženom terapijom).

Odrasle osobe i deca ≥ 40 kg

Preporučene doze:

- uobičajena doza (za sve indikacije): 875 mg/125 mg, dva puta dnevno;
- viša doza (posebno u slučaju infekcija, kao što su otitis media, sinuzitis, infekcije donjeg respiratornog trakta i infekcije urinarnog trakta): 875 mg/125 mg, tri puta dnevno.

Deca < 40 kg

Deca mogu biti lečena lekom Augmentin u obliku film tablete ili praška za oralnu suspenziju.

Preporučene doze:

- 25 mg/3.6 mg/kg/dan do 45 mg/6,4 mg/kg/dan, primenjeno u dve podeljene doze;
- doza do 70 mg/10 mg/kg/dan, primenjena u dve podeljene doze, se može uzeti u obzir u slučaju pojedinih infekcija (kao što su otitis media, sinuzitis i infekcije donjeg respiratornog trakta).

S obzirom na to da tablete nisu predviđene za deljenje na pola, kod dece telesne mase manje od 25 kg ne smeju se upotrebljavati Augmentin tablete.

U dole navedenoj tabeli prikazane su ostvarene doze (mg/kg telesne mase) kod dece telesne mase 25 do 40 kg nakon upotrebe jedne film tablete od 875 mg/125mg.

Telesna masa [kg]	40	35	30	25	Preporučena pojedinačna doza [mg/kg telesne mase] (videti iznad)
Amoksicilin [mg/kg telesne mase] po jednoj dozi (1 film tableta)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (do 35)
Klavulanska kiselina [mg/kg telesne mase] po jednoj dozi (1 film tableta)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (do 5)

Kod dece telesne mase manje od 25 kg bi trebalo dati prednost upotrebi oralne suspenzije.

Nisu dostupni klinički podaci o upotrebi leka Augmentin u formulacijama 7:1, u dozama višim od 45 mg/6,4 mg po kg telesne mase, dnevno, kod dece mlađe od 2 godine života.

Nema kliničkih podataka o upotrebi leka Augmentin u formulacijama 7:1 kod pacijenata mlađih od 2 meseca života. Stoga nije moguće dati preporuke o doziranju za navedenu populaciju.

Starije osobe

Nije neophodno podešavanje doze leka.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina (CrCl) višim od 30 mL/min nije potrebno podešavanje doze.

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 30 mL/min se ne preporučuje upotreba leka Augmentin, sa odnosom amoksicilina i klavulanske kiseline od 7:1, s obzirom na to da nisu dostupne preporuke o podešavanju doze.

Oštećenje funkcije jetre

Dozirati uz oprez i pratiti funkciju jetre u pravilnim vremenskim razmacima (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Način primene

Lek Augmentin, je namenjen za oralnu upotrebu.

Lek Augmentin je potrebno upotrebiti u toku obroka, kako bi se moguća gastrointestinalna intolerancija svela na najmanju moguću meru.

Lečenje je moguće započeti parenteralno, prema preporukama navedenim u Sažetku karakteristika leka Augmentin za intravensku primenu, a potom nastaviti oblikom za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance leka, na peniciline ili bilo koju pomoćnu supstancu leka (videti odeljak 6.1).

Teška reakcija rane preosetljivosti (npr. anafilaksa) na drugi beta-laktamski lek (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.

Žutica/hepatička insuficijencija usled primene amoksicilina/klavulanske kiseline u anamnezi (videti odeljak 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre započinjanja terapije amoksicilinom/klavulanskom kiselinom, potrebno je pažljivo ispitati postojanje prethodnih reakcija preosetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge beta-laktamske antibiotike (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Kod pacijenata lečenih penicilinom prijavljene su pojave teških i povremeno reakcija prosetljivosti sa smrtnim ishodom (uključujući anafilaktoidne i teške kožne neželjene reakcije). Navedene reakcije će se sa većom verovatnoćom javiti kod osoba sa anamnezom preosetljivosti na penicilin i kod osoba sa atopijskom konstitucijom. U slučaju pojave alergijske reakcije, mora se prekinuti primena terapije amoksicilinom/klavulanskom kiselinom i uvesti drugu, odgovarajuću terapiju.

U slučaju da je dokazano da je infekcija izazvana mikroorganizmima osetljivim na amoksicilin, potrebno je razmotriti mogućnost prelaska sa terapije amoksicilinom/klavulanskom kiselinom na terapiju amoksicilinom u skladu sa zvaničnim vodičima.

Upotreba navedene formulacije leka Augmentin nije odgovarajuća u slučaju kada postoji visoki rizik da su pretpostavljeni patogeni rezistentni na beta-laktamske antibiotike, mehanizmom koji nije posredovan beta-laktamazama osetljivim na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Navedenu formulaciju ne bi trebalo upotrebljavati u terapiji penicilin rezistentne *S. pneumoniae*.

Moguća je pojava konvulzija kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod pacijenata kod kojih se upotrebljavaju visoke doze leka (videti odeljak 4.8).

U slučaju sumnje na infektivnu mononukleozu, trebalo bi izbegavati upotrebu amoksicilina/klavulanske kiseline, s obzirom na to da je pojava morbiliformnog osipa bila udružena sa navedenim stanjem nakon primene amoksicilina.

Istovremena primena alopurinola prilikom primene terapije amoksicilinom može povećati verovatnoću pojave alergijskih kožnih reakcija.

Produžena upotreba leka može povremeno dovesti do dominantnog rasta neosetljivih mikroorganizama.

Pojava generalizovanog eritema praćenog groznicom, udruženog sa pustulama, na početku primene terapije, može predstavljati simptom akutne generalizovane egzantemozne pustuloze (AGEP) (videti odeljak 4.8). Pojava navedene reakcije zahteva prekid upotrebe leka Augmentin i u tom slučaju je kontraindikovana svaka kasnija primena amoksicilina.

Savetuje se oprez prilikom primene amoksicilina/klavulanske kiseline kod pacijenata sa znacima oštećenja funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.8).

Pojava hepatičkih događaja prijavljivana je uglavnom kod osoba muškog pola i starijih pacijenata i može se povezati sa produženom upotrebom terapije. Pojava navedenih događaja veoma retko je prijavljena kod dece. U svim populacionim grupama, znaci i simptomi se obično jave tokom ili neposredno nakon primene terapije, ali u pojedinim slučajevima mogu postati očigledni tek nekoliko nedelja po prekidu primene terapije. Navedeni događaji su uglavnom reverzibilne prirode. Događaji hepatičkog porekla mogu biti teški, i u izuzetno retkim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi. Takvi događaji su se gotovo uvek javljali kod pacijenata sa teškim osnovnim oboljenjem ili kod pacijenata koji istovremeno primenjuju terapiju za koju je poznato da može imati dejstva na hepatičku funkciju (videti odeljak 4.8).

Pojava kolitisa udruženog sa primenom antibiotika prijavljena je kod primene gotovo svih antibakterijskih lekova uključujući amoksicilin i njegova težina može varirati od blagog oblika do kolitisa koji ugrožava život pacijenta (videti odeljak 4.8). Stoga je važno uzeti u obzir navedenu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se javi dijareja tokom ili nakon upotrebe bilo kojih antibiotika. U slučaju pojave kolitisa povezanog sa primenom antibiotika potrebno je odmah prekinuti primenu amoksicilin/klavulanske kiseline, posavetovati se sa lekarom i započeti sa primenom odgovarajuće terapije. U navedenim okolnostima je kontraindikovana primena antiperistaltičke terapije.

Prilikom produžene upotrebe terapije savetuje se periodično ispitivanje funkcija sistema organa, uključujući funkciju bubrega, jetre i hematopoeze.

Produženje protrombinskog vremena je retko prijavljivano kod pacijenata kod kojih je primenjen amoksicilin/klavulanska kiselina. U slučaju da je propisana istovremena primena antikoagulantne terapije potrebno je odgovarajuće praćenje stanja pacijenta. Može biti neophodno podešavanje doze oralnih antikoagulantnih lekova u cilju održanja nivoa koagulacije na željenom nivou (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega potrebno je podešavanje doze leka u skladu sa stepenom oštećenja (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata sa smanjenom produkcijom urina, veoma retko je uočena pojava kristalurije, uglavnom prilikom parenteralne primene terapije. Tokom upotrebe visokih doza amoksicilina savetuje se održavanje odgovarajućeg unosa tečnosti i produkcije urina kako bi se smanjila mogućnost nastanka amoksicilinske kristalurije. Kod pacijenata sa urinarnim kateterom potrebna je redovna provera prohodnosti katetera (videti odeljak 4.9).

Tokom terapije amoksicilinom, uvek je potrebno primeniti enzimске metode glukoza-oksidaze u cilju ispitivanja prisustva glukoze u urinu zbog moguće pojave lažno pozitivnih rezultata prilikom primene neenzimskih metoda.

Prisustvo klavulanske kiseline u sastavu leka Augmentin može uzrokovati nespecifično vezivanje IgG i albumina za membrane eritrocita, dovodeći do lažno pozitivnog *Coombs*-ovog testa.

Bilo je izveštaja o dobijanju pozitivnih rezultata primenom Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testa kod pacijenata na terapiji amoksicilinom/klavulanskom kiselinom, za koje je naknadno utvrđeno da nisu imali *Aspergillus* infekciju. Prijavljene su ukrštene reakcije između polisaharida neaspergilnog porekla i polifuranoza u Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testu. Stoga je potrebno da se pozitivni rezultati testa kod pacijenata kojima se primenjuje amoksicilin/klavulanska kiselina pažljivo tumače i budu potvrđeni drugim dijagnostičkim metodama.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici imaju široku upotrebu u praksi bez postojanja izveštaja o interakcijama. Međutim, u literaturi postoje slučajevi povećanog internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) kod pacijenata na terapiji održavanja acenokumarolom ili varfarinom i propisanom terapijom amoksicilinom. Ukoliko je istovremena upotreba lekova neophodna, potrebno je pažljivo pratiti protrombinsko vreme ili INR, uz dodavanje ili povlačenje amoksicilina iz terapije. Dodatno, može biti neophodno podešavanje doza oralne antikoagulantne terapije (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti ekskreciju metotreksata, što može dovesti do povećanja toksičnosti.

Probenecid

Ne preporučuje se istovremena upotreba probenecida. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istovremena upotreba probenecida može dovesti do povećanja i produženog održavanja koncentracija amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

Mikofenolat-mofetil

Nakon započinjanja oralne upotrebe amoksicilina i klavulanske kiseline kod pacijenata koji primaju mikofenolat-mofetil, zabeleženo je smanjenje koncentracije aktivnog metabolita mikofenolne kiseline (MFK) za približno 50%, izmereno neposredno pre upotrebe sledeće doze leka. Promena u navedenoj koncentraciji pre upotrebe doze ne mora precizno predstaviti promenu u ukupnoj izloženosti MFK. Stoga, promena doze mikofenolat-mofetila obično nije neophodna, ukoliko su odsutni klinički pokazatelji poremećaja funkcije grafta. Ipak, savetuje se pažljivo kliničko praćenje tokom istovremene upotrebe navedenih lekova, kao i kratko vreme nakon završenog lečenja antibiotikom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na postojanje direktnih ili indirektnih štetnih dejstava na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Ograničeni podaci o upotrebi amoksicilina/klavulanske kiseline tokom trudnoće kod ljudi ne ukazuju na postojanje povišenog rizika za nastanak kongenitalnih malformacija. U jednom kliničkom ispitivanju žena sa preterminskom, prevremenom rupturom fetalne membrane, zabeleženo je da profilaktička terapija amoksicilinom/klavulanskom kiselinom može biti udružena sa povišenim rizikom za nastanak nekrotizirajućeg enterokolitisa kod novorođenčadi. Upotrebu leka treba izbegavati tokom trudnoće, osim ukoliko lekar smatra da je primena neophodna.

Dojenje

Obe aktivne supstance leka se izlučuju u majčino mleko (nisu poznata dejstva klavulanske kiseline na decu koja su dojena). Posledično, moguća je pojava dijareje i gljivične infekcije sluzokože kod odojčeta, tako da je moguće da će biti potreban prestanak dojenja. Potrebno je uzeti u obzir mogućnost pojave senzibilizacije. amoksicilin/klavulansku kiselinu treba upotrebiti tokom dojenja isključivo nakon procene koristi/rizika od primene terapije od strane odgovornog lekara.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena klinička ispitivanja dejstava na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Međutim, moguća je pojava neželjenih dejstava (npr. alergijskih reakcija, vrtoglavice, konvulzija), koje mogu imati uticaja na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanje mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek su dijareja, mučnina i povraćanje.

U daljem tekstu su navedena neželjena dejstva leka Augmentin dobijena na osnovu kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja, klasifikovana prema MedDRA Klasifikaciji sistema organa.

U cilju klasifikovanja učestalosti pojave neželjenih dejstava korišćena je dalje navedena terminologija.

Veoma česta ($\geq 1/10$)

Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

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

Veoma retka ($< 1/10000$)

Nepoznata učestalost (nije moguće proceniti učestalost na osnovu dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije	
Mukokutana kandidijaza	Česta
Dominantan rast neosetljivih mikroorganizama	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Retka
Trombocitopenija	Retka
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznata učestalost
Hemolitička anemija	Nepoznata učestalost
Produženje vremena krvavljenja i protrombinskog vremena ¹	Nepoznata učestalost
Poremećaji imunskog sistema¹⁰	
Angioneurotski edem	Nepoznata učestalost
Anafilaksa	Nepoznata učestalost
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznata učestalost
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznata učestalost
Poremećaji nervnog sistema	
Vrtoglavica	Povremena
Glavobolja	Povremena
Reverzibilna hiperaktivnost	Nepoznata učestalost
Konvulzije ²	Nepoznata učestalost
Aseptični meningitis	Nepoznata učestalost
Gastrointestinalni poremećaji	
Dijareja	Veoma česta
Mučnina ³	Česta
Povraćanje	Česta

Indigestija	Povremena
Kolitis udružen sa primenom antibiotika ⁴	Nepoznata učestalost
Crn dlakav jezik	Nepoznata učestalost
<u>Hepatobilijarni poremećaji</u>	
Porast koncentracije AST i/ili ALT ⁵	Povremena
Hepatitis ⁶	Nepoznata učestalost
Holestatska žutica ⁶	Nepoznata učestalost
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva⁷</u>	
Kožni osip	Povremena
Pruritus	Povremena
Urtikarija	Povremena
<i>Erythema multiforme</i>	Retka
<i>Stevens-Johnson</i> sindrom	Nepoznata
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznata
Bulozni ekfolijativni dermatitis	Nepoznata
Akutna generalizovana egzantemozna pustuloza (AGEP) ⁹	Nepoznata
Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznata
<u>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</u>	
Intersticijalni nefritis	Nepoznata
Kristalurija ⁸	Nepoznata
<ol style="list-style-type: none"> 1. Videti odeljak 4.4 2. Videti odeljak 4.4 3. Pojava mučnine je češće udružena sa upotrebom viših oralnih doza. Ukoliko se gastrointestinalne reakcije ispolje, njihov intenzitet se može smanjiti upotrebom amoksicilin/klavulanske kiseline u toku obroka. 4. Uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragijski kolitis (videti odeljak 4.4) 5. Zabeleženo je blago povećanje nivoa AST i/ili ALT kod pacijenata na terapiji beta-laktamskim antibioticima, ali nije poznat značaj navedenih podataka 6. Pojava navedenih događaja zabeležena je prilikom primene drugih penicilina i cefalosporina (videti odeljak 4.4) 7. Ukoliko dođe do pojave bilo koje reakcije hipersenzitivnog dermatitisa, neophodno je prekinuti primenu terapije (videti odeljak 4.4) 8. Videti odeljak 4.9 9. Videti odeljak 4.4 10. Videti odeljke 4.3 i 4.4 	

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci predoziranja

Moguće je ispoljavanje gastrointestinalnih simptoma i poremećaja ravnoteže tečnosti i elektrolita. Uočena je pojava amoksicilinske kristalurije, koja je u pojedinim slučajevima dovela do insuficijencije bubrega (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod pacijenata koji dobijaju visoke doze leka moguća je pojava konvulzija.

Postoje prijavljeni slučajevi taloženja amoksicilina u urinarnim kateterima, uglavnom nakon intravenske primene visokih doza leka. Potrebna je redovna provera prohodnosti katetera (videti odeljak 4.4).

Terapija intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi se mogu lečiti simptomatski, uz oprez u pogledu održavanja ravnoteže tečnosti i elektrolita.

Amoksicilin/klavulanska kiselina se iz cirkulacije mogu ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; kombinacije penicilina, uključujući i kombinacije sa inhibitorima beta-laktamaze

ATC šifra: J01CR02

Mehanizam dejstva

Amoksicilin je polusintetski penicilin (beta laktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (koji se nazivaju penicilin-vezujući proteini, PBP) u biosintetskom putu bakterijskog peptidoglikana, koji je integralna strukturna komponenta bakterijskog ćelijskog zida. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do slabljenja ćelijskog zida, što je obično praćeno lizom ćelije i ćelijskom smrću.

Amoksicilin je podložan degradaciji beta laktamazama, koje stvaraju rezistentne bakterije i stoga spektar aktivnosti amoksicilina kao monoterapije ne uključuje mikroorganizme koji stvaraju navedene enzime.

Klavulanska kiselina je beta laktam strukturno srodan penicilinima. Ona inaktivira pojedine beta-laktamaze, na taj način sprečavajući inaktivaciju amoksicilina. Klavulanska kiselina u monoterapiji ne pokazuje antibakterijsko dejstvo od kliničkog značaja.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos

Smatra se da je vreme izloženosti koncentracijama većim od minimalne inhibitorne koncentracije ($T > \text{MIK}$) odlučujući činiac efikasnosti amoksicilina.

Mehanizam nastanka rezistencije

Dva osnovna mehanizma za nastanak rezistencije na amoksicilin/klavulansku kiselinu su:

- Inaktivacija onim bakterijskim beta laktamazama koje nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući klasu B, C i D.
- Oštećenje PBP, koje smanjuje afinitet antibakterijskog leka prema ciljnoj stukturi.

Nepropustljivost bakterija ili mehanizama efluks pumpe može prouzrokovati ili doprineti nastanku bakterijske rezistencije, posebno kod Gram negativnih bakterija.

Granice osetljivosti

MIK granice osetljivosti za amoksicilin/klavulansku kiselinu su vrednosti određene od strane Evropske komisije za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*)

Mikroorganizam	Granice osetljivosti (mikrograma/mL)		
	Osetljiv	Intermedijarno	Rezistentan
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaza negativne stafilokoke ²	≤ 0.25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gram negativni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Gram pozitivni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Granice osetljivosti nezavisne od vrste ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Prijavljene vrednosti odnose se na koncentracije amoksicilina. U cilju ispitivanja osetljivosti, koncentracija klavulanske kiseline je fiksna i iznosi 2 mg/L.

² Prijavljene vrednosti odnose se na koncentracije oksacilina.

³ Granične vrednosti osetljivosti navedene u tabeli zasnovane su na granicama osetljivosti na ampicilin.

⁴ Granica rezistentnosti $R > 8$ mg/L obezbeđuje da su svi izolati sa postojećim mehanizmima rezistencije prijavljeni kao rezistentni.

⁵ Granične vrednosti osetljivosti navedene u tabeli zasnovane su na granicama osetljivosti na benzilpenicilin.

Prevalenca rezistentnosti može varirati u zavisnosti od geografskog podneblja i vremenskog razdoblja za navedene vrste mikroorganizama, pa je poželjno postojanje lokalnih informacija o rezistentnosti, posebno prilikom upotrebe leka u terapiji teških infekcija. Ukoliko je neophodno, kada je prevalenca rezistencije na lokalnom nivou takva da se dovodi u pitanje korist upotrebe leka u terapiji pojedinih tipova infekcija, trebalo bi potražiti savet eksperta.

<p><u>Često osetljive vrste</u></p> <p><u>Aerobni Gram pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (osetljiv na meticilin)[£] Koagulaza negativne stafilokoke (osetljive na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i ostale beta-hemolitičke streptokoke <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>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</i> spp.</p>
<p><u>Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati 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</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></p>

<i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Prirodno intermedijarno osetljivi u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije.
[£] Sve meticilin-rezistentne stafilokoke su rezistentne na amoksicilin/klavulansku kiselinu.
¹ Infekciju bakterijom <i>Streptococcus pneumoniae</i> koja je rezistentna na penicilin ne bi trebalo lečiti navedenom formulacijom amoksicilina/klavulanske kiseline (videti odeljke 4.2 i 4.4).
² U pojedinim zemljama EU prijavljena je pojava sojeva sa sniženom osetljivošću, sa učestalošću višom od 10%.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Amoksicilin i klavulanska kiselina su u potpunosti disocirani u vodenom rastvoru pri fiziološkoj vrednosti pH. Prilikom oralne upotrebe obe komponente se brzo i dobro resorbuju. Nakon oralne upotrebe leka, bioraspodivnost amoksicilina i klavulanske kiseline iznosi približno 70%. Farmakokinetičke karakteristike obe komponente u plazmi su slične i vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) za svaku pojedinačnu komponentu iznosi približno 1 sat.

Farmakokinetički rezultati ispitivanja u kojem je amoksicilin/klavulanska kiselina (tablete jačine 875mg/125mg, upotrebljene dva puta dnevno) našte bio primenjen grupama zdravih ispitanika su navedeni u nastavku teksta.

Srednji (\pm SD) farmakokinetički parametri					
Primenjene aktivne supstance	Doza (mg)	C_{max} (mikrogram/mL)	T_{max}^* (h)	PIK _(0-24h) ((mikrogram. h)/mL)	$T_{1/2}$ (h)
Amoksicilin					
Amoksicilin/klavulanska kiselina 875mg/125mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Klavulanska kiselina					
Amoksicilin/klavulanska kiselina 875mg/125mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
* Medijana (opseg)					

Koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu dobijene nakon upotrebe amoksicilina/klavulanske kiseline su slične koncentracijama dobijenim nakon oralne upotrebe pojedinačnih ekvivalentnih doza amoksicilina ili klavulanske kiseline.

Distribucija

Od ukupne količine prisutne u plazmi, za proteine plazme je vezano približno 25% klavulanske kiseline i 18% amoksicilina. Prividni volumen distribucije iznosi oko 0,3-0,4 L/kg za amoksicilin i oko 0.2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primene i amoksicilin i klavulanska kiselina nađeni su u žučnoj kesi, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu, sinovijanim i peritonealnim tečnostima, žuči i gnoju.

Amoksicilin se ne distribuira u dovoljnoj meri u cerebrospinalnu tečnost.

Na osnovu studija na životinjama, nema dokaza o značajnom zadržavanju u tkivima materija poreklom od neke od aktivnih supstanci leka. Amoksicilin se, kao i većina penicilinskih lekova, može naći u majčinom mleku. Klavulanska kiselina se takođe može naći u majčinom mleku u tragovima (videti odeljak 4.6).

Pokazano je da i amoksicilin i klavulanska kiselina prolaze placentalnu barijeru (videti odeljak 4.6).

Biotransformacija

Amoksicilin se delom ekskretuje u urin u vidu neaktivne penicilinske kiseline u količinama koje su ekvivalentne 10 do 25% inicijalne doze. Klavulanska kiselina podleže intenzivnom metabolizmu u ljudskom organizmu i eliminiše se putem urina i fecesa, i u vidu ugljen-dioksida u izdahnutom vazduhu.

Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksicilina je putem bubrega, dok se eliminacija klavulanske kiseline odvija i renalnim i nerenalnim mehanizmima.

Srednje poluvreme eliminacije amoksicilina/klavulanske kiseline iznosi približno jedan sat, a srednji ukupni klirens iznosi približno 25 L/h kod zdravih osoba. Približno 60 do 70% amoksicilina i približno 40 do 65% klavulanske kiseline se u nepromenjenom obliku izluči urinom tokom prvih 6h od upotrebe jedne tablete leka Augmentin, jačine 250 mg/125 mg ili 500mg/125 mg. Različitim ispitivanjima je pokazana vrednost urinarne ekskrecije od 50-85% za amoksicilin i 27-60% za klavulansku kiselinu tokom perioda od 24 sata. Najveća količina klavulanske kiseline se izluči tokom prva 2 sata nakon upotrebe leka.

Istovremena upotreba probenecida odlaže izlučivanje amoksicilina, ali ne odlaže izlučivanje klavulanske kiseline putem bubrega (videti odeljak 4.5).

Starost

Poluvreme eliminacije amoksicilina je slično kod dece uzrasta približno 3 meseca do 2 godine života, kod starije dece i kod odraslih osoba. U slučaju veoma mlade dece (uključujući novorođenčad rođenu pre termina) tokom prve nedelje života učestalost upotrebe leka ne bi trebalo da prelazi dva puta dnevno, usled nerazvijenosti renalnih puteva eliminacije. Kod starijih pacijenata, s obzirom na veću verovatnoću smanjene funkcije bubrega, savetuje se oprez prilikom odabira doze leka, a može biti korisno praćenje funkcije bubrega.

Pol

Nakon oralne upotrebe amoksicilina/klavulanske kiseline zdravim ispitanicima muškog i ženskog pola, utvrđeno je da pol nema značajan uticaj na farmakokinetiku amoksicilina ili klavulanske kiseline.

Oštećenje funkcije bubrega

Ukupni klirens amoksicilina/klavulanske kiseline iz seruma se smanjuje proporcionalno sa smanjenjem bubrežne funkcije. Smanjenje klirensa leka je izrazitije za amoksicilin nego za klavulansku kiselinu, s obzirom na to da se veći procenat amoksicilina izlučuje putem bubrega. Stoga je kod oštećenja funkcije bubrega neophodno da se primenjenim dozama leka spreči neželjena akumulacija amoksicilina uz održavanje adekvatne količine klavulanske kiseline (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Savetuje se oprez prilikom određivanja doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre uz redovno praćenje funkcije jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na osnovu ispitivanja farmakološke bezbednosti, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

Ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza sprovedenim upotrebom amoksicilina/klavulanske kiseline kod pasa su prikazane nadraženost želuca, povraćanje i prebojenost jezika.

Ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedena za za amoksicilin/klavulansku kiselinu ili pojedinačne aktivne supstance.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

magnezijum-stearat
natrijum-skrobglikolat, (tip A)
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
celuloza, mikrokristalna

Film omotač tablete:

titan-dioksid (E171)
hipromeloza
makrogol (4000,6000)
dimetikon

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe tableta nakon otvaranja zaštitne kesice sa sredstvom za sušenje: 30 dana, na temperaturi do 25°C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.
Za uslove čuvanja nakon otvaranja videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PVdC/Alu blister).

Blister sa 7 film tableta se nalazi u zaštitnoj kesici (od aluminijumske folije) sa sredstvom za sušenje.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera sa po 7 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

PREDSTAVNIŠTVO GLAXOSMITHKLINE EXPORT LIMITED, BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih brigada 88, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04350-18-001

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

Datum prve dozvole: 08.07.1997.

Datum poslednje obnove dozvole: 18.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2019.