

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Augmentin[®], 400mg/5mL + 57mg/5mL, prašak za oralnu suspenziju

INN: amoksicilin, klavulanska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kafena kašičica (5 mL) oralne suspenzije sadrži:

Amoksicilin 400 mg (u obliku amoksicilin, trihidrata)

Klavulanska kiselina 57 mg (u obliku kalijum-klavulanata).

Nakon rekonstitucije, 1 mL oralne suspenzije sadrži amoksicilin trihidrat ekvivalentan 80 mg amoksicilina i kalijum klavulanat ekvivalentan 11,4 mg klavulanske kiseline.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

1 mL oralne suspenzije sadrži 2,5 mg aspartama (E951).

Sadrži maltodekstrin (glukozu) i benzilalkohol u tragovima (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju.

Beo do skoro beo rastresit prašak.

Izgled suspenzije nakon rekonstitucije:

Bela do smeđa suspenzija.

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 (dijagnostikovanog na odgovarajući način)
- akutnog otitis media
- akutnih egzacerbacija hroničnog bronhitisa (dijagnostikovanih na odgovarajući način)
- 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 se izražavaju u odnosu na sadržaj amoksicilina i klavulanske kiseline u fiksnoj kombinaciji, sa izuzev kada se doze izražavaju u odnosu na pojedinačnu komponentu.

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 lokalizaciju infekcije
- uzrast, telesnu masu i bubrežnu funkciju pacijenta, u skladu sa navedenim podacima u nastavku teksta.

Potrebno je uzeti u obzir primenu drugih formulacija i jačina kombinacije amoksicilina i klavulanske kiseline (npr. koji obezbeđuju veće doze amoksicilina i/ili drugačiji odnos* koncentracija amoksicilina i klavulanske kiseline) onda kada je to neophodno (videti odeljke 4.4 i 5.1).

**U Republici Srbiji su registrovani Augmentin 400mg/5 mL + 57mg/5 mL prašak za oralnu suspenziju i Augmentin 875 mg/125 mg film tablete.*

Kod dece telesne mase < 40kg, ova formulacija leka Augmentin (7:1) primenjena prema preporukama navedenim u nastavku teksta, obezbeđuje maksimalnu dnevnu dozu od 1000-2800mg amoksicilina/143-400mg klavulanske kiseline. Ukoliko se smatra da je potrebno primeniti veću dnevnu dozu amoksicilina, preporučuje se izbor druge formulacije sa amoksicilinom, kako bi se izbegla nepotrebna primena velikih dnevnih doza klavulanske kiseline (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Trajanje terapije treba da bude određeno kliničkim odgovorom pacijenta na datu terapiju. Pojedine infekcije (npr. osteomijelitis) zahtevaju primenu terapije tokom dužeg vremenskog perioda. Terapija ne treba 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 telesne mase $\geq 40\text{kg}$

Kod odraslih osoba i dece telesne mase $\geq 40\text{kg}$ treba primenjivati formulacije leka Augmentin koje su namenjene za odrasle (film tablete).

Deca telesne mase < 40kg

Preporučene doze:

- Manja doza: 25mg/3,6mg/kg/dan do 45mg/6,4mg/kg/dan, primenjeno u dve podeljene doze;
- Veća doza: 45mg/6,4mg/kg/dan do 70mg/10mg/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).

Telesna masa (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/dan. Doza izražena u mL, koja se daje na svakih 12 sati.	45 mg/6,4 mg/kg/dan. Doza izražena u mL, koja se daje na svakih 12 sati.	70 mg/10 mg/kg/dan. Doza izražena u mL, koja se daje na svakih 12 sati.	Telesna masa (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/dan. Doza izražena u mL, koja se daje na svakih 12 sati.	45 mg/6,4 mg/kg/dan. Doza izražena u mL, koja se daje na svakih 12 sati.	70 mg/10 mg/kg/dan. Doza izražena u mL, koja se daje na svakih 12 sati.
4,0	0,6	1,2	NP	22,0	3,4	6,2	9,6
5,0	0,8	1,4	NP	23,0	3,6	6,6	10,2
6,0	1,0	1,8	NP	24,0	3,8	6,8	10,6
7,0	1,2	2,0	NP	25,0	4,0	7,0	11,0
8,0	1,4	2,4	NP	26,0	4,2	7,4	11,4
9,0	1,4	2,6	NP	27,0	4,2	7,6	11,8
10,0	1,6	2,8	NP	28,0	4,4	8,0	12,4
11,0	1,8	3,2	NP	29,0	4,6	8,2	12,8
12,0	2,0	3,4	5,4	30,0	4,8	8,4	13,2
13,0	2,0	3,8	5,8	31,0	4,8	8,8	13,6
14,0	2,2	4,0	6,2	32,0	5,0	9,0	14,0
15,0	2,4	4,2	6,6	33,0	5,2	9,4	14,4
16,0	2,6	4,6	7,0	34,0	5,4	9,6	15,0
17,0	2,8	4,8	7,4	35,0	5,6	9,8	15,4
18,0	2,8	5,2	8,0	36,0	5,6	10,2	15,8
19,0	3,0	5,4	8,4	37,0	5,8	10,4	16,2
20,0	3,2	5,6	8,8	38,0	6,0	10,8	16,6
21,0	3,4	6,0	9,2	39,0	6,2	11,0	17,2

NP – Ne preporučuje se. Nisu dostupni klinički podaci o primeni leka Augmentin u formulacijama 7:1, u dozama većim od 45mg/6,4mg po kg telesne mase, dnevno, kod dece mlađe od 2 godine života.

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

Alternativne oralne formulacije leka Augmentin bi trebalo razmotriti kako bi se dale praktične preporuke za doziranje.

Deca mogu biti lečena lekom Augmentin u obliku film tableta ili praška za oralnu suspenziju. Za decu urasta do 6 godina preporučuje se primena leka Augmentin u obliku praška za oralnu suspenziju.

Doza (mL), koja se daje pacijentu dva puta dnevno, može se takođe izračunati koristeći sledeću formulu iz nastavka:

$$\text{Doza (mL) data dva puta dnevno} = \frac{\text{Preporučena doza amoksicilina* (mg/kg/dan)} \times \text{masa (kg)}}{\text{Rekonstituisani amoksicilin* u suspenziji (mg/mL)} \times 2 \text{ (podeljene doze)}}$$

* Potrebno je uzeti u obzir samo amoksicilin kao komponentu za ovaj proračun

Na primer, dete od 14 kg lečeno sa 25mg/3,6mg/kg/dan:

$$\frac{\text{Doza (mL) data dva puta dnevno}}{= \frac{25 \text{ (mg/kg/dan)} \times 14 \text{ (kg)}}{80 \text{ (mg/mL)} \times 2 \text{ (podeljene doze)}}$$

$$\frac{\text{Doza (mL) data dva puta dnevno}}{= \frac{350 \text{ (mg)}}{160 \text{ (mg/mL)}}$$

$$\frac{\text{Doza (mL) data dva puta dnevno}}{= 2,2 \text{ mL}}$$

Stariji pacijenti

Nije neophodno prilagođavanje doze leka. Starije pacijente bi trebalo lečiti sa formulacijama leka Augmentin za odrasle.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

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

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

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Potrebna je pažljiva primena leka Augmentin kod ove grupe pacijenata. Neophodno je praćenje funkcije jetre u pravilnim vremenskim intervalima (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Način primene

Lek Augmentin, prašak za oralnu suspenziju je namenjen za oralnu upotrebu.

Lek primeniti na početku obroka, kako bi se moguća gastrointestinalna intolerancija svela na najmanju moguću meru, i poboljšala resorpcija amoksicilina/klavulanske kiseline.

Terapiju je moguće započeti parenteralno, primenom leka odgovarajućeg farmaceutskog oblika dostupnog na tržištu Republike Srbije, a u skladu sa preporukama navedenim u Sažetku karakteristika leka za intravensku primenu, a potom nastaviti oblikom za oralnu upotrebu.

Način pripreme oralne suspenzije (videti odeljak 6.6)

Protresti bocu dok prašak ne postane rastresit, dodati vodu u skladu sa navedenim uputstvom, okrenuti bocu naopako i promućkati.

Pre primene svake doze leka, bocu snažno promućkati.

Za informacije o načinu rekonstitucije leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance leka, na neki od penicilina ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1.

Teška reakcija rane preosetljivosti (npr. anafilaksa) na druge beta-laktamske lekove (npr. cefalosporine, karbapeneme ili monobaktame) 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 primenu penicilina, cefalosporina ili drugih beta-laktamskih antibiotika (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Prilikom upotrebe penicilinskih antibiotika prijavljeni su slučajevi ozbiljnih i potencijalno reakcija preosetljivosti sa smrtnim ishodom (uključujući anafilaktoidne i teške neželjene reakcije na koži). Reakcije preosetljivosti takođe mogu napredovati u *Kounisov* sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može dovesti do infarkta miokarda (videti odeljak 4.8). Veća je verovatnoća da se ove reakcije jave kod pojedinaca sa anamnezom preosetljivosti na penicilin, kao i kod atopičara. Sindrom enterokolitisa izazvanog lekovima (eng. *Drug-induced enterocolitis syndrome*, DIES) je prijavljen uglavnom kod dece koja su primala amoksicilin/klavulansku kiselinu (videti odeljak 4.8). DIES je alergijska reakcija sa vodećim simptomom produženog povraćanja (1 - 4 sata nakon primene leka) u odsustvu simptoma alergije na koži ili na nivou respiratornog sistema. Dalji simptomi i znakovi mogu uključivati bol u stomaku, dijareju, hipotenziju ili leukocitozu sa neutrofilijom. Bilo je teških slučajeva koji su uključivali progresiju do šoka.

Ukoliko se javi alergijska reakcija, terapija ovim lekom se mora obustaviti i započeti odgovarajuća druga terapija.

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 i smernicama.

Primena navedene formulacije leka Augmentin nije odgovarajuća u slučaju kada postoji veliki 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 primenjivati u terapiji penicilin rezistentne *S. pneumoniae*.

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

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

Istovremena primena alopurinola tokom primene terapije amoksicilinom može povećati verovatnoću pojave alergijskih reakcija na koži.

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

Pojava generalizovanog eritema praćenog povišenom telesnom temperaturom, udruženog sa pustulama, na početku primene terapije, može predstavljati simptom akutne generalizovane egzantematozne pustuloze

(AGEP) (videti odeljak 4.8). Pojava navedene reakcije zahteva prekid primene leka Augmentin i u tom slučaju je kontraindikovana svaka kasnija primena amoksicilina.

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

Pojava hepatičkih događaja prijavljivana je uglavnom kod osoba muškog pola i starijih osoba i mogu se povezati sa produženom primenom 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. Hepatički događaji mogu biti teški, i u izuzetno retkim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi. Ovakvi poremećaji su se skoro uvek javljali kod pacijenata sa ozbiljnom osnovnom bolešću ili ukoliko se istovremeno uzimaju lekovi za koje se zna da mogu 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). Zbog toga je važno uzeti u obzir navedenu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se javi dijareja tokom ili nakon primene bilo kog antibiotika. U slučaju pojave kolitisa povezanog sa primenom antibiotika potrebno je odmah prekinuti sa primenom amoksicilin/klavulanske kiseline, posavetovati se sa lekarom i započeti sa primenom odgovarajuće terapije. U navedenim situacijama je kontraindikovana primena antiperistaltičkih medicinskih proizvoda.

Prilikom produžene primene 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 potrebno prilagođavanje doze oralnih antikoagulanasa kako bi se održale vrednosti koagulacije na željenom nivou (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, dozu treba prilagoditi u skladu sa stepenom oštećenja (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata sa smanjenim lučenjem urina, veoma retko su prijavljeni slučajevi kristalurije (uključujući akutno oštećenje bubrega), uglavnom pri parenteralnoj primeni amoksicilina sa klavulanskom kiselinom. Tokom primene velikih 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 odeljke 4.8 i 4.9).

Tokom terapije amoksicilinom, uvek je potrebno primeniti enzimске metode glukoza-oksidade 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 inficirani *Aspergillus* infekcijom. Prijavljene su ukrštene reakcije između polisaharida neaspergilnog porekla i polifuranoza u Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testu. Zbog toga je potrebno da se pozitivni rezultati testa kod pacijenata kojima se primenjuje kombinacija amoksicilin/klavulanska kiselina pažljivo tumače i budu potvrđeni drugim dijagnostičkim metodama.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Lek Augmentin, 400mg/5mL + 57mg/5mL, prašak za oralnu suspenziju u jednom mililitru oralne suspenzije sadrži 2,5mg aspartama (E951), koji predstavlja izvor fenilalanina. Lek treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa fenilketonurijom.

Nisu dostupni ni preklinički ni klinički podaci za procenu primene aspartama kod odojčadi mlađe od 12 nedelja.

Lek Augmentin, prašak za oralnu suspenziju sadrži maltodekstrin (glukozu). Pacijenti sa retkom gtlukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Augmentin, prašak za oralnu suspenziju sadrži aromu koja u tragovima sadrži benzilalkohol. Benzilalkohol može izazvati može alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Oralna antikoagulantna terapija

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici imaju široku primenu u praksi bez postojanja izveštaja o interakcijama. Međutim, u literaturi postoje slučajevi povećanog internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalised ratio*, INR) kod pacijenata na terapiji održavanja acenokumarolom ili varfarinom i propisanom terapijom amoksicilinom. Ukoliko je istovremena primena ovih lekova neophodna, potrebno je pažljivo pratiti protrombinsko vreme ili INR, uz dodavanje ili obustavu terapije amoksicilinom. Dodatno, može biti neophodno prilagođavanje doza oralne antikoagulantne terapije (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti ekskreciju metotreksata, dovodeći do potencijalnog povećanja toksičnosti.

Probenecid

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

Mikofenolat-mofetil

Kod pacijenata kod kojih se primenjuje mikofenolat-mofetil, prijavljeno je smanjenje koncentracije aktivnog metabolita, mikofenolne kiseline (MFK), od oko 50%, merene pre primene doze nakon započinjanja primene amoksicilina i klavulanske kiseline oralnim putem. Promena u navedenoj koncentraciji pre primene doze ne mora precizno predstaviti promenu u ukupnoj izloženosti MFK. Zbog toga, promena u doziranju mikofenolat-mofetila uglavnom nije potrebna ukoliko nisu prisutni klinički znaci poremećaja funkcije grafta. Ipak, neophodno je pažljivo kliničko praćenje stanja pacijenta u toku istovremene primene navedenih lekova, kao i kratko vreme nakon završenog lečenja antibiotikom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja sprovedena 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 kombinacije amoksicilin/klavulanska kiselina tokom trudnoće kod ljudi ne ukazuju na postojanje povećanog rizika za nastanak kongenitalnih malformacija. U jednom kliničkom ispitivanju sprovedenom kod žena sa preterminskom, prevremenom rupturom fetalne membrane, zabeleženo je da profilaktička terapija amoksicilinom/klavulanskom kiselinom može biti udružena sa povećanim rizikom za nastanak nekrotizirajućeg enterokolitisa kod novorođenčadi. Primenu leka treba izbegavati tokom trudnoće, osim ukoliko lekar smatra da je primena neophodna.

Dojenje

Obe aktivne supstance leka se izlučuju u majčino mleko (nije poznat uticaj klavulanske kiseline na odojčad koja su dojena). Posledično, moguća je pojava dijareje i gljivične infekcije mukoznih membrana kod odojčeta, pa je u nekim slučajevima potrebno prekinuti sa dojenjem. Potrebno je uzeti u obzir mogućnost pojave senzibilizacije.

Amoksicilin/klavulansku kiselinu treba primeniti 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 kojima bi se ispitao uticaj leka Augmentin na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, moguća je pojava neželjenih dejstava (npr. alergijske reakcije, vrtoglavica, konvulzije), koje mogu imati uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

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

U daljem tekstu su navedene neželjene reakcije na lek Augmentin dobijena na osnovu kliničkih ispitivanja i praćenja nakon dobijanja dozvole za lek, klasifikovana prema MedDRA Klasifikaciji sistema organa.

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

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

Veoma retko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije	
Mukokutana kandidijaza	Često
Dominantan rast neosetljivih mikroorganizama	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Retko
Trombocitopenija	Retko
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznato
Hemolitička anemija	Nepoznato
Produženje vremena krvarenja i protrombinskog vremena ¹	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema⁸	
Angioneurotski edem	Nepoznato
Anafilaksa	Nepoznato
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	
Vrtoglavica	Povremeno
Glavobolja	Povremeno
Reverzibilna hiperaktivnost	Nepoznato
Konvulzije ¹	Nepoznato

Aseptični meningitis	Nepoznato
Kardiološki poremećaji	
<i>Kounisov</i> sindrom	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	
Dijareja	Često
Mučnina ²	Često
Povraćanje	Često
Indigestija	Povremeno
Kolitis nastao kao posledica primene antibiotika ³	Nepoznato
Sindrom enterokolitisa izazvanog lekovima	Nepoznato
Akutni pankreatitis	Nepoznato
Crn dlakav jezik	Nepoznato
Prebojenost zuba ⁹	Nepoznato
Hepatobilijarni poremećaji	
Povećane vrednosti AST i/ili ALT ⁴	Povremeno
Hepatitis ⁵	Nepoznato
Holestatska žutica ⁵	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva⁶	
Osip na koži	Povremeno
Pruritus	Povremeno
Urtikarija	Povremeno
Erythema multiforme	Retko
<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom	Nepoznato
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato
Bulozni eksfolijativni dermatitis	Nepoznato
Akutna generalizovana egzantemozna pustuloza (AGEP) ¹	Nepoznato
Sindrom egzantema izazvanog primenom leka sa pojavom eozinofilije i pojavom sistemskih simptoma (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)</i>)	Nepoznato
Simetrični intertriginozni i fleksularni egzantem povezan sa lekom (engl. <i>Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE)</i>) (<i>baboon</i> sindrom)	Nepoznato
Linearna IgA bolest (engl. <i>linear IgA disease</i>)	Nepoznato
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Intersticijalni nefritis	Nepoznato
Kristalurijska (uključujući akutno oštećenje bubrega) ⁷	Nepoznato
^{1.} Videti odeljak 4.4 ^{2.} Pojava mučnine je češće udružena sa primenom većih oralnih doza. Ukoliko se gastrointestinalne reakcije ispolje, njihov intenzitet se može smanjiti primenom amoksicilin/klavulanske kiseline na početku obroka. ^{3.} Uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragijski kolitis (videti odeljak 4.4) ^{4.} Zabeleženo je umereno povećanje koncentracije AST i/ili ALT kod pacijenata na terapiji beta-laktamskim antibioticima, ali nije poznat značaj navedenih podataka ^{5.} Pojava navedenih događaja zabeležena je prilikom primene drugih penicilina i cefalosporina (videti odeljak 4.4) ^{6.} Ukoliko dođe do pojave bilo koje reakcije hipersenzitivnog dermatitisa, neophodno je prekinuti primenu terapije (videti odeljak 4.4)	

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">7. Videti odeljak 4.98. Videti odeljke 4.3 i 4.49. Površinska prebojenost zuba je veoma retko prijavljivana kod dece. Dobra oralna higijena može pomoći u sprečavanju prebojavanja zuba, s obzirom da se prebojenost obično može ukloniti upotrebom četkice za zube. |
|--|

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

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

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci predoziranja

Moguća je ispoljavanje gastrointestinalnih simptoma i poremećaja ravnoteže tečnosti i elektrolita.

Zabeležena je amoksicilinom izazvana kristalurija, koja je u pojedinim slučajevima dovela do renalne insuficijencije. (videti odeljak 4.4).

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

Postoje prijavljeni slučajevi taloženja amoksicilina u urinarnim kateterima, uglavnom nakon intravenske primene velikih doza leka. Iz tog razloga se savetuje redovna kontrola prohodnosti katetera (videti odeljak 4.4).

Terapija predoziranosti

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

Kombinacija 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 kod: J01CR02

Mehanizam dejstva

Amoksicilin je polusintetski penicilin (beta laktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima koji se nazivaju penicilin-vezujući proteini (engl. *penicillin-binding proteins*, PBPs) 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.

Amoksisicilin je podložan degradaciji beta-laktamazama, koje stvaraju rezistentne bakterije i zbog toga spektar aktivnosti amoksisicilina 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 amoksisicilina. 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 činitelj efikasnosti amoksisicilina.

Mehanizam rezistencije

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

- Inaktivacija beta-laktamazama koje nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući klasu B, C i D.
- Oštećenje penicilin-vezujućih proteina (eng. *penicillin-binding proteins*, PBs) koje smanjuje afinitet antibakterijskog leka prema ciljnoj strukturi.

Nepropustljivost bakterija ili mehanizam izbacivanja (efluks pumpom) može uzrokovati ili doprineti nastanku bakterijske rezistencije, posebno kod Gram-negativnih bakterija.

Granice za ispitivanje osetljivosti

Granične vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) amoksisicilina i klavulanske kiseline određene su od strane Evropske komisije za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) i navedene su ovde:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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.

Uobičajeno osetljive vrste
<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
<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> <u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati 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 rezistentni mikroorganizmi <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>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Prirodno intermedijerno osjetljivi 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 smanjenom osjetljivošću, sa učestalošću većom od 10%.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Amoksicilin i klavulanska kiselina su u potpunosti disocirani u vodenom rastvoru pri fiziološkoj vrednosti pH. Prilikom oralne primene obe komponente se brzo i dobro resorbju. Resorpcija amoksicilina/klavulanske kiseline je optimalna prilikom primene leka na početku obroka. Nakon oralne primene leka, bioraspoloživost 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 amoksisicilin/klavulanska kiselina (tablete jačine 875mg/125mg, primenjene dva puta dnevno) bio primenjen grupama zdravih ispitanika natašte, su navedeni u nastavku teksta.

Srednje vrednosti ($\pm$ SD) farmakokinetičkih parametara					
Primenjene aktivne supstance	Doza	$C_{\max}$	$T_{\max}^*$	$PIK_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
	(mg)	(mikrograma/mL)	(h)	((mikrograma.h)/mL)	(h)
Amoksisicilin					
Amoksisicilin/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					
Amoksisicilin/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 (srednji opseg)					

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

Distribucija

Od ukupne količine prisutne u plazmi, za proteine plazme je vezano približno 25% klavulanske kiseline i 18% amoksisicilina. Pravidni volumen distribucije iznosi oko 0,3-0,4 L/kg za amoksisicilin i oko 0,2 L/kg za klavulansku kiselinu.

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

Amoksisicilin se ne distribuira u dovoljnoj meri u cerebrospinalnu tečnost.

Na osnovu studija sprovedenih na životinjama, nema dokaza o značajnom zadržavanju bilo koje aktivne supstance u tkivnom materijalu. Moguća je detekcija amoksisicilina u majčinom mleku, kao i većine penicilinskih lekova. Takođe je moguća detekcija klavulanske kiseline u tragovima u majčinom mleku (videti odeljak 4.6).

Obe komponente i amoksisicilin i klavulanska kiselina prolaze kroz placentalnu barijeru (videti odeljak 4.6).

Biotransformacija

Amoksisicilin se delom izlučuje urinom u obliku inaktivne peniciloinske 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 amoksisicilina je putem bubrega, dok se eliminacija klavulanske kiseline odvija i renalnim i nerenalnim mehanizmima.

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

Istovremena primena sa probenecidom odlaže izlučivanje amoksicilina, ali ne odlaže izlučivanje klavulanske kiseline putem bubrega (videti odeljak 4.5).

Uzrast

Poluvreme eliminacije amoksicilina je približno isto kod dece starosti oko tri meseca do 2 godine i starije dece i odraslih osoba. Kod veoma mlade dece (uključujući i prevremeno rođenu decu) u prvoj nedelji života amoksicilin ne bi trebalo davati više od dva puta dnevno zbog nezrelosti bubrežnog mehanizma eliminacije. S obzirom da kod starijih pacijenata postoji verovatnoća da je funkcija bubrega smanjena, potreban je oprez prilikom određivanja doze, a od koristi može biti i praćenje renalne funkcije.

Pol

Nakon oralne primene 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, obzirom da se veći procenat amoksicilina izlučuje putem bubrega. Zbog toga je kod oštećenja funkcije bubrega neophodno da se primenjenim dozama leka spreči neželjena akumulacija amoksicilina uz održavanje odgovarajuće 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.

Klinička ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza amoksicilina/klavulanske kiseline, sprovedena na psima pokazala su pojavu gastrične iritacije i povraćanja kao i promenu boje jezika.

Ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedena sa kombinacijom amoksicilin/klavulanska kiselina kao ni sa njihovim pojedinačnim komponentama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Ksantan guma;
Aspartam (E951);
Ćilibarna kiselina;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Hipromeloza;
Aroma narandže u prahu 1 (sadrži maltodekstrin i benzilalkohol);
Aroma narandže u prahu 2 (sadrži maltodekstrin);
Aroma maline u prahu (sadrži maltodekstrin);
Aroma „Golden Syrup dry flavour“ u prahu (sadrži maltodekstrin);
Silicijum-dioksid, bezvodni

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 2 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C (ne zamrzavati) i iskoristiti u roku od 7 dana.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25° C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od providnog stakla (hidrolitičke otpornosti tip III) koja sadrži beo do skoro beo rastresit prašak.

Boca je zatvorena plastičnim zatvaračem sa zaštitom za decu sa zatopljenom membranom sa folijom. Zatvarač sa zaštitom za decu je sa unutrašnje strane napravljen od polipropilena ili polietilena velike gustine, a sa spoljašnje strane od polipropilena ili polietilena visoke gustine.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu staklenu bocu zapremine 70 mL i sredstvo za doziranje: kašika (gradušana sa 2,5 mL i 5 mL) ili špric (nominalne zapremine 6 mL; na špricu se nalazi gradušana skala od 0,2 mL do 5,0 mL sa naznačenim podeocima od 0,2 mL i dodatnim podeocima koji označavaju zapreminu od 1,25 mL i 2,5 mL) 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.

Pre rekonstitucije proveriti da li je zatopljena membrana sa folijom neoštećena. Protresti bocu dok prašak ne postane rastresit i ukloniti zatopljenu membranu sa folijom. Dodati 62mL vode do ukupne zapremine rekonstituisane suspenzije od 70mL. Vratite zatvarač na bocu, okrenuti bocu naopako i snažno promućkati.

Lek se može pripremiti i na sledeći način: protresti bocu dok prašak ne postane rastresit, potom dodati vodu neposredno do nivoa ispod linije označene na nalepnici boce. Vratite zatvarač na bocu, bocu okrenuti naopako, snažno promućkati, i zatim dopuniti vodom tačno do nivoa linije označene na nalepnici. Vratite zatvarač na bocu, bocu ponovo okrenuti i snažno promućkati.

Pre primene svake doze leka bocu snažno promućkati.

7. NOSILAC DOZVOLE

EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEOGRAD

Bore Stankovića 2, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 002541566 2024

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

Datum prve dozvole: 08.07.1997.

Datum obnove dozvole: 25.03.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2025.

