

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Augmentin<sup>®</sup>, 400mg/5mL + 57mg/5mL, prašak za oralnu suspenziju

INN: amoksicilin, klavulanska kiselina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 mL oralne suspenzije sadrži:

Amoksicilin 400 mg  
(u obliku amoksicilin, trihidrata)  
Klavulanska kiselina 57 mg  
(u obliku kalijum-klavulanata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

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

Za kompletnu 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 skoro bela suspenzija koja stajanjem daje beo talog.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Primena 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 poštovati zvanične vodiče pravilne upotrebe antibakterijskih lekova.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doze se izražavaju u odnosu na sadržaj amoksicilina i klavulanske kiseline u fiksnoj kombinaciji sa izuzetkom 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 niže navedenim podacima.

Potrebno je uzeti u obzir primenu drugih formulacija i jačina leka Augmentin (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).

Kod dece telesne mase < 40kg, navedena formulacija leka primenjena prema niže navedenim preporukama, 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 alternativne formulacije leka Augmentin, kako bi se izbegla nepotrebna primena visokih dnevnih doza klavulanske kiseline (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Trajanje terapije treba da bude određeno kliničkim odgovorom pacijenta. Pojedine infekcije (npr. osteomijelitis) zahtevaju primenu terapije tokom dužeg vremenskog perioda. Lečenje 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 decu telesne mase  $\geq 40$ kg treba lečiti formulacijama leka Augmentin koje su namenjene za odrasle.

#### Deca telesne mase < 40kg

Preporučene doze:

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

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

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 mladih od 2 meseca života. Stoga nije moguće dati preporuke o doziranju za navedenu populaciju.

#### Starije osobe

Nije neophodno prilagođavanje doze leka.

#### 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 primenu.

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

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

Način pripreme oralne suspenzije (videti odeljak 6.6)

Protresti bocu dok prašak ne postane rastresit. Bočicu napuniti prečišćenom vodom neposredno ispod crte označene na bočici, zatim je okrenuti naopako i snažno promućkati. Oralnu suspenziju potom dopuniti vodom tačno do oznake na bočici, bočicu okrenuti naopako i ponovo snažno promućkati.

Pre primene svake doze bočicu 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 navedenih u odeljku 6.1.

Postojanje ranije doživljenog teškog oblika neposredne alergijske reakcije (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 fatalnih reakcija preosetljivosti (uključujući anafilaktoidne i teške neželjene reakcije na koži). Veća je verovatnoća da se ove reakcije jave kod pojedinaca sa anamnezom preosetljivosti na penicilin, kao i kod atopičara. Ako se javi alergijska reakcija, terapija ovim lekom se mora prekinuti i započeti odgovarajuća alternativna 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 pretpostavljeni patogeni imaju smanjenu osetljivost ili da su 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 visoke 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 kožnih reakcija.

Produžena primena 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 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 imaju potencijal za izazivanje hepatičnih efekata (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 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 lekova.

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 antikoagulanasa kako bi se održale željene vrednosti antikoagulanasa (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, uglavnom pri parenteralnoj primeni amoksicilina sa klavulanskom kiselinom. Tokom primene visokih doza amoksicilina savetuje se održavanje odgovarajućeg unosa tečnosti i produkcije urina kako bi se smanjila mogućnost nastanka amoksicilinske kristalurije. Takođe, pri primeni visokih doza, amoksicilin može da precipitira na zidove urinarnih katetera, pa stoga treba redovno proveravati njihovu prohodnost (videti odeljak 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 zid 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. Stoga je potrebno da se pozitivni rezultati testa kod pacijenata kojima se primenjuje amoksicilin/klavulanska kiselina pažljivo tumače i budu potvrđeni drugim dijagnostičkim metodama.

Pomoćne supstance

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

#### **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 (INR) kod pacijenata na terapiji održavanja acenokumarolom ili varfarinom i propisanom terapijom amoksicilinom. Ukoliko je istovremena primena 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, 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 nivoa amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

##### Mikofenolat-mofetil

Kod pacijenata kojima se primenjuje mikofenolat-mofetil, prijavljeno je smanjenje koncentracije aktivnog metabolita, mikofenolne kiseline (MPA), merene pre primene doze od oko 50% nakon započinjanja primene amoksicilina i klavulanske kiseline oralnim putem. Promena u navedenoj koncentraciji pre primene doze ne mora precizno predstaviti promenu u ukupnoj izloženosti mikofenolnoj kiselini. MPA. Stoga, promena u doziranju mikofenolat mofetila uglavnom nije potrebna ukoliko nisu prisutni klinički znaci disfunkcije grafta. Ipak, neophodno je pažljivo praćenje stanja pacijenta u toku istovremene antibiotske terapije, kao i kratko nakon prekida iste.

#### **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 kombinacije amoksicilin/klavulanska kiseline tokom trudnoće kod ljudi ne ukazuju na postojanje povećanog

rizika za nastanak kongenitalnih malformacija. U jednom kliničkom ispitivanju žena sa preterminskom, prevremenom rupturom plodovih ovojnica, 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 novorođenče). Posledično, moguća je pojava dijareje i gljivične infekcije mukoznih membrana kod novorođenčeta, 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 ispitaio uticaj leka Augmentin na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Međutim, moguća je pojava neželjenih dejstava (npr. alergijske reakcije, vrtoglavica, konvulzije), koje mogu imati uticaj na sposobnost upravljanja vozilom 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.

Klasifikacija učestalosti pojave neželjenih dejstava je izvršena na sledeći način:

veoma česta	≥ 1/10
česta	≥ 1/100 do < 1/10
povremena	≥ 1/1 000 do < 1/100
retka	≥ 1/10 000 do < 1/1.000
veoma retka	< 1/10 000
nepoznato	(nije moguće proceniti na osnovu raspoloživih podataka)

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Mukokutana kandidijaza	Često
Dominantan rast neosetljivih mikroorganizama	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Retko
Trombocitopenija	Retko
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznato
Hemolitička anemija	Nepoznato
Produženje vremena krvarenja i protrombinskog vremena <sup>1</sup>	Nepoznato
<b>Poremećaji imunskog sistema<sup>10</sup></b>	
Angioneurotski edem	Nepoznato
Anafilaksa	Nepoznato
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato

<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Vrtoglavica	Povremeno
Glavobolja	Povremeno
Reverzibilna hiperaktivnost	Nepoznato
Konvulzije <sup>2</sup>	Nepoznato
Aseptični meningitis	Nepoznato
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
Dijareja	Često
Mučnina <sup>3</sup>	Često
Povraćanje	Često
Indigestija	Povremeno
Kolitis nastao kao posledica primene antibiotika <sup>4</sup>	Nepoznato
Crn dlakav jezik	Nepoznato
Prebojenost zuba <sup>11</sup>	Nepoznato
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	
Povećane vrednosti AST i/ili ALT <sup>5</sup>	Povremeno
Hepatitis <sup>6</sup>	Nepoznato
Holestatska žutica <sup>6</sup>	Nepoznato
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva<sup>7</sup></b>	
Kožni osip	Povremeno
Pruritus	Povremeno
Urtikarija	Povremeno
Erythema multiforme	Retko
<i>Stevens-Johnson</i> sindrom	Nepoznato
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato
Bulozni ekfolijativni dermatitis	Nepoznato
Akutna generalizovana egzantemozna pustuloza (AGEP) <sup>9</sup>	Nepoznato
Sindrom egzantema izazvanog primenom leka sa pojavom eozinofilije i pojavom sistemskih simptoma ( <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)</i> )	Nepoznato
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	
Intersticijalni nefritis	Nepoznato
Kristalurija <sup>8</sup>	Nepoznato
<sup>1.</sup> Videti odeljak 4.4 <sup>2.</sup> Videti odeljak 4.4 <sup>3.</sup> Pojava mučnine je češće udružena sa primenom velikih oralnih doza. Ukoliko se gastrointestinalne reakcije ispolje, njihov intenzitet se može smanjiti primenom amoksicilin/klavulanske kiseline na početku obroka. <sup>4.</sup> Uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragijski kolitis (videti odeljak 4.4) <sup>5.</sup> Zabeleženo je umereno povećanje vrednosti AST i/ili ALT kod pacijenata na terapiji beta-laktamskim antibioticima, ali nije poznat značaj navedenih podataka <sup>6.</sup> Pojava navedenih događaja zabeležena je prilikom primene drugih penicilina i cefalosporina (videti odeljak 4.4) <sup>7.</sup> Ukoliko dođe do pojave bilo koje reakcije hipersenzitivnog dermatitisa, neophodno je prekinuti primenu terapije (videti odeljak 4.4) <sup>8.</sup> Videti odeljak 4.9 <sup>9.</sup> Videti odeljak 4.4 <sup>10.</sup> Videti odeljke 4.3 i 4.4 <sup>11.</sup> Površinsko prebojavanje zuba je veoma retko prijavljivano 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

### Simptomi i znaci predoziranja

Moguća je ispoljavanje gastrointestinalnih simptoma i poremećaja balansa tečnosti i elektrolita. Zabeležena je amoksicilinom izazvana kristalurija koja je u pojedinim slučajevima vodila u renalnu insuficijenciju. (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 parenteralne primene velikih doza leka. Iz tog razloga se savetuje redovna kontrola prohodnosti plasiranog katetera (videti odeljak 4.4).

### Terapija predoziranosti

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

Kombinacija amoksicilin/klavulanska kiselina se iz cirkulacije mogu ukloniti hemodijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** kombinacija 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.

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-laktamske enzime, 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 rezistencije

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

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

Nepropustljivost bakterija ili mehanizam izbacivanja (efluks pumpom) može uzrokovati ili dovesti do bakterijske rezistencije, posebno Gram-negativnih bakterija.

#### Granice osetljivosti

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

Mikroorganizam	Granice osetljivosti ( $\mu\text{g/mL}$ )		
	Osetljiv	Intermedijeran	Rezistentan
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
Koagulaza negativne stafilokoke <sup>2</sup>	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G <sup>5</sup>	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	$\leq 0,5$	1-2	$> 2$
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	$> 8$
Gram negativni anaerobi <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Gram pozitivni anaerobi <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Granice osetljivosti bez obzira na vrstu <sup>1</sup>	$\leq 2$	4-8	$> 8$

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

<sup>2</sup> Prijavljene vrednosti odnose se na koncentracije oksacilina.

<sup>3</sup> Granične vrednosti osetljivosti navedene u tabeli zasnovane su na granicama osetljivosti na ampicilin.

<sup>4</sup> Granica rezistentnosti  $R > 8\text{mg/L}$  obezbeđuje da su svi izolati sa postojećim mehanizmima rezistencije prijavljeni kao rezistentni.

<sup>5</sup> Granične vrednosti osetljivosti navedene u tabeli zasnovane su na granicama osetljivosti na benzilpenicilin.

Za navedene vrste mikroorganizama prevalenca rezistencije može varirati u zavisnosti od geografskog podneblja i vremenskog razdoblja, pa je poželjno postojanje lokalnih informacija o rezistenciji, posebno prilikom primene leka u terapiji teških infekcija. Ukoliko je neophodno, potrebno je potražiti savet eksperta kada je prevalenca rezistencije na lokalnom nivou takva da se dovodi u pitanje korist primene leka u terapiji bar nekih tipova infekcija.

<p>Uobičajeno osetljive vrste</p> <p><u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u>  <i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Gardnerella vaginalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> (osetljiv na meticilin)<sup>‡</sup>  Koagulaza negativne stafilokoke (osetljive na meticilin)  <i>Streptococcus agalactiae</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>1</sup>  <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><sup>2</sup>  <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>Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem</p> <p><u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u>  <i>Enterococcus faecium</i><sup>§</sup></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>Prirodno rezistentni mikroorganizmi</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>  <i>Coxiella burnetti</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p><sup>§</sup> Prirodno intermedijerno osetljivi u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije.</p>

‡ Sve meticilin-rezistentne stafilokoke su rezistentne na amoksicilin/klavulansku kiselinu.

<sup>1</sup> Infekciju bakterijom *Streptococcus pneumoniae* koja je rezistentna na penicilin ne bi trebalo lečiti navedenom formulacijom amoksicilina/klavulanske kiseline (videti odeljke 4.2 i 4.4).

<sup>2</sup> U pojedinim zemljama EU prijavljena je pojava sojeva sa smanjenom osetljivošću, 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 resorbuju. 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 1sat.

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

Srednje vrednosti ( $\pm$ SD) farmakokinetičkih parametara					
Primenjene aktivne supstance	Doza (mg)	$C_{max}$ (mikrograma/mL)	$T_{max}^*$ (h)	PIK <sub>(0-24h)</sub> ((mikrograma.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
AMX-amoksicilin CA-klavulanska kiselina * Medijana (srednji opseg)					

Koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu dobijene nakon primene amoksicilina/klavulanske kiseline su slične koncentracijama dobijenim nakon oralne primene 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, sinovijalnim 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 bilo koje aktivne supstance u tkivnom materijalu. Moguća je detekcija amoksicilina 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 amoksicilin i klavulanska kiselina prolaze kroz placentalnu barijeru (videti odeljak 4.6).

### Biotransformacija

Amoksicilin se delom izlučuje urinom u obliku inaktivne 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 čas a srednji ukupni klirens iznosi približno 25 L/sat kod zdravih osoba. Približno 60 do 70% amoksicilina 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 amoksicilin 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. Kod jako male 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. 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.

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);  
Čilibarna kiselina;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Hipromeloza;  
Aroma narandže u prahu 1 (sadrži maltodekstrin);  
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

Boca od providnog stakla (Ph.Eur. tip III) koja sadrži beo do skoro beo rastresit prašak.

Boca je zatvorena aluminijumskim zatvaračem sa navojem (ROPP-roll on pilfe-proof). Zatvarač je sa unutrašnje strane obložen neplasticiranom oblogom od poliolefina (*polyolefin liner*).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu staklenu bocu i sredstvo za doziranje: merica (merica je graduisana sa 2,5 mL, 5 mL, 7,5 mL i 10 mL) ili kašika (graduisana sa 2,5 mL i 5 mL) ili špric (nominalne zapremine 6 mL; na špricu se nalazi graduisana 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 zapečaćeni poklopac neoštećen. Protresti bocu dok prašak ne postane rastresit. Dodati 62mL vode do ukupne zapremine rekonstituisane suspenzije od 70mL. 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. Bocu okrenuti naopako, snažno promućkati, i zatim dopuniti vodom tačno do nivoa linije označene na nalepnici. Bocu ponovo okrenuti i snažno promućkati.

Pre primene svake doze leka bocu snažno promućkati.

## **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 prve dozvole: 03-3473/97

Broj obnove dozvole: 515-01-02010-19-001

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

Datum prve dozvole: 08.07.1997. godine

Datum obnove dozvole: 30.12.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2019.