

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

MEDOCLAV 400 mg + 57 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml oralne suspenzije sadrži 400 mg amoksicilina (u obliku amoksicilin trihidrata) i 57 mg klavulanske kiseline (u obliku kalijevog klavulanata).

1 ml oralne suspenzije sadrži 80 mg amoksicilina (u obliku amoksicilin trihidrata) i 11,4 mg klavulanske kiseline (u obliku kalijevog klavulanata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: saharoza i kalij.

5 ml oralne suspenzije sadrži 2,085 mg saharoze. 1 ml oralne suspenzije sadrži 0,417 mg saharoze.

5 ml oralne suspenzije sadrži 11,15 mg kalija (0,3 mmol). 1 ml oralne suspenzije sadrži 2,23 mg kalija (0,06 mmol).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju.

Bijeli do gotovo bijeli sipki prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

- Akutnog bakterijskog sinusitisa (adekvatno dijagnosticiranog)
- Akutne upale srednjeg uha
- Akutnih egzacerbacija kroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticiranih)
- Izvanbolnički stečene upale pluća
- Cistitisa
- Pijelonefritisa
- Infekcija kože i mekih tkiva, posebice celulitisa, ugriza životinja, teškog zubnog apscesa sa širećim celulitisom
- Infekcija kostiju i zglobova, posebice osteomijelitis

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doze su izražene u odnosu na sadržaj amoksicilina/klavulanske kiseline, izuzev doza izraženih u odnosu na pojedinu sastavnicu lijeka.

Pri odabiru doze amoksicilina/klavulanske kiseline koja se koristi za liječenje pojedinih infekcija potrebno je uzeti u obzir:

- Očekivane uzročnike infekcije i njihovu osjetljivost na antibakterijske lijekove(vidjeti dio 4.4)
- Težinu i mjesto infekcije

- Dob, težinu i bubrežnu funkciju bolesnika, kako je prikazano niže.

U slučaju potrebe treba razmotriti primjenu drugih oblika amoksicilina/klavulanske kiseline (primjerice onih koji sadrže više doze amoksicilina i/ili različite omjere amoksicilina i klavulanske kiseline) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Za djecu < 40 kg, ovaj oblik amoksicilina/klavulanske kiseline osigurava najveću ukupnu dnevnu dozu od 1000-2800 mg amoksicilina/143-400 mg klavulanske kiseline kada se primjenjuje kako je preporučeno niže. Ukoliko se smatra da je potrebna viša dnevna doza amoksicilina, preporuča se primjena drugog oblika amoksicilina/klavulanske kiseline kako bi se izbjegao unos nepotrebno visokih doza klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

Trajanje terapije je potrebno odrediti na temelju odgovora bolesnika. Neke infekcije (primjerice osteomijelitis) zahtijevaju duže periode liječenja. Liječenje ne smije biti dulje od 14 dana, bez ponovnog liječničkog pregleda (vidjeti dio 4.4 u svezi produžene terapije).

Odrasle i djecu \geq 40 kg je potrebno liječiti oblicima amoksicilina/klavulanske kiseline za odrasle.

Djeca < 40 kg

- 25 mg/3,6 mg/kg/dnevno do 45 mg/6,4 mg/kg/dnevno koje se daju podijeljeno u dvije odvojene doze dvaput dnevno;
- do 70 mg/10 mg/kg/dnevno koje se daju podijeljeno u dvije odvojene doze dvaput dnevno mogu se razmotriti za neke infekcije (kao što su upala srednjeg uha, sinusitis i infekcije donjeg respiratornog sustava).

Djeca se mogu liječiti tabletama ili suspenzijom amoksicilina/klavulanske kiseline. Djecu starosti 6 godina ili mlađu se preporuča liječiti suspenzijom amoksicilina/klavulanske kiseline.

Nema dostupnih kliničkih podataka za amoksicilin/klavulansku kiselinu u obliku 7:1 koji se odnose na doze više od 45 mg/6,4 mg po kg po danu za djecu mlađu od 2 godine.

Nema kliničkih podataka za amoksicilin/klavulansku kiselinu u obliku 7:1 za bolesnike mlađe od 2 mjeseca. Stoga se za tu populaciju ne mogu učiniti preporuke za doziranje.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s klirensom kreatinina (CrCl) većim od 30 ml/min.

U bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min, obzirom da nisu dostupne preporuke za prilagodbu doze, ne preporuča se primjena preparata s amoksicilinom/klavulanskom kiselinom s omjerom amoksicilina i klavulanske kiseline 7:1.

Oštećenje funkcije jetre

Potrebno je dozirati uz oprez i pratiti jetrenu funkciju u pravilnim razmacima (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4).

Način primjene

MEDOCLAV je namijenjen za primjenu kroz usta.

Primjenjuje se na početku obroka kako bi se smanjila moguća gastrointestinalna intolerancija i optimizirala apsorpcija amoksicilina/klavulanske kiseline. Terapiju se može započeti parenteralno prema Sažetku opisa svojstava lijeka za intravenski oblik i nastaviti oralnim pripravkom.

Protresite bočicu kako bi se prašak rastresao, dodajte vodu prema uputi, okrenite i protresite.

Protresite bočicu prije svake doze (vidjeti dio 6.6).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, bilo koji penicilin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Postojanje teške, rane reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksija) na ostale betalaktame (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.
- Postojanje žutice/oštećenja funkcije jetre zbog primjene amoksicilina/klavulanske kiseline u anamnezi (vidjeti dio 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije započinjanja terapije amoksicilinom/klavulanskom kiselinom nužno je pažljivo ispitati postojanje prijašnjih reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge betalaktame (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

U bolesnika koji se liječe penicilinom zabilježeni su slučajevi ozbiljnih, a ponekad i fatalnih reakcija preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne reakcije i teške kožne nuspojave). Reakcije preosjetljivosti mogu progredirati i do Kounisova sindroma, ozbiljne alergijske reakcije koja može dovesti do infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8). Vjerojatnije je da će se takve reakcije pojaviti u osoba s anamnezom preosjetljivosti na penicilin i u osoba s atopijom. Ako se pojavi alergijska reakcija, mora se prekinuti terapija amoksicilinom/klavulanskom kiselinom i uvesti prikladna zamjenska terapija.

Prijavljeni su slučajevi sindroma enterokolitisa izazvanog lijekom (engl. *drug-induced enterocolitis syndrome*, DIES), prvenstveno u djece liječene amoksicilinom/klavulanskom kiselinom (vidjeti dio 4.8). DIES je alergijska reakcija čiji je glavni simptom dugotrajno povraćanje (1-4 sata nakon uzimanja lijeka) uz izostanak alergijskih kožnih ili respiratornih simptoma. Dodatni simptomi mogu uključivati bol u abdomenu, proljev, hipotenziju ili leukocitozu praćenu neutrofilijom. Zabilježeni su teški slučajevi, uključujući progresiju do šoka.

U slučaju kada je dokazano da je infekcija izazvana mikroorganizmima osjetljivima na amoksicilin, potrebno je razmotriti prijelaz s terapije amoksicilinom/klavulanskom kiselinom na amoksicilin u skladu sa službenim smjernicama.

Ovaj oblik amoksicilina/klavulanske kiseline nije prikladan za upotrebu kada postoji visok rizik da pretpostavljeni patogeni imaju rezistenciju na betalaktame koja nije posredovana betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Ovaj oblik lijeka se ne smije koristiti za liječenje *S. Pneumoniae* rezistentne na penicilin.

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili onih koji primaju visoke doze mogu se pojaviti konvulzije (vidjeti dio 4.8.).

Amoksicilin/klavulansku kiselinu je potrebno izbjegavati ako se sumnja na infektivnu mononukleozu, s obzirom da se pojava morbiliformnog osipa povezuje s tim stanjem nakon uzimanja amoksicilina.

Istodobna primjena alopurinola tijekom liječenja amoksicilinom može povećati vjerojatnost alergijskih kožnih reakcija.

Produljeno uzimanje može povremeno rezultirati pretjeranim rastom neosjetljivih mikroorganizama.

Pojava generaliziranog eritema praćenog groznicom povezanog s pustulama na početku liječenja može biti simptom akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti dio 4.8). Ova reakcija zahtijeva prestanak liječenja amoksicilinom/klavulanskom kiselinom i kontraindicira bilo kakvu daljnju primjenu amoksicilina.

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

Događaji povezani s jetrom pretežno su zabilježeni u muškaraca i starijih bolesnika i mogu se povezati s produljenim liječenjem. Vrlo rijetko su ti događaji zabilježeni u djece. U svim populacijama znakovi i simptomi se obično pojavljuju tijekom ili kratko nakon prestanka liječenja, ali u nekim slučajevima ne postaju očiti do nekoliko tjedana nakon završetka liječenja. Uglavnom su reverzibilni. Događaji povezani s jetrom mogu biti teški i u iznimno rijetkim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi. Gotovo uvijek su se pojavili u bolesnika s ozbiljnom osnovnom bolesti ili u onih koji su istodobno uzimali lijekove koji imaju moguću utjecaj na jetru (vidjeti dio 4.8).

Kolitis povezan s primjenom antibiotika prijavljen je kod gotovo svih antibakterijskih lijekova, uključujući amoksicilin, i može imati raspon ozbiljnosti od blagog do po život opasnog (vidjeti dio 4.8). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika s proljevom tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ako se pojavi kolitis povezan s primjenom antibiotika, nužno je odmah prekinuti liječenje amoksicilinom/klavulanskom kiselinom, posavjetovati se s liječnikom i započeti prikladnu terapiju. U tom slučaju kontraindicirani su antiperistaltici.

Tijekom produljene terapije preporuča se periodička procjena funkcija organskih sustava, uključujući bubrežnu, jetrenu i hematopoetsku funkciju.

Rijetko je zabilježeno produljenje protrombinskog vremena u bolesnika koji primaju amoksicilin/klavulansku kiselinu. Potrebno je primijeniti odgovarajući nadzor kod istodobne primjene

antikoagulansa. Možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa kako bi se održao željeni stupanj antikoagulacije (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega potrebno je prilagoditi dozu prema stupnju oštećenja (vidjeti dio 4.2.).

U bolesnika sa smanjenim izlučivanjem urina, vrlo rijetko je zabilježena kristaluriya (uključujući akutno oštećenje bubrega), pretežno kod parenteralne terapije. Tijekom primjene visokih doza amoksicilina savjetuje se održavati odgovarajući unos tekućine i izlučivanje mokraće kako bi se smanjila mogućnost nastupa amoksicilinom izazvane kristaluriye. U bolesnika s urinarnim kateterom potrebno je redovito provjeravati prohodnost (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Tijekom liječenja amoksicilinom potrebno je primijeniti enzimsku metodu glukoza-oksidge za ispitivanje prisustva glukoze u urinu zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata prilikom primjene neenzimskih metoda.

Obzirom na prisutnost klavulanske kiseline u MEDOCLAVU, koja može uzrokovati nespecifično vezanje IgG-a i albumina na membrane eritrocita, Coombsov test može biti lažno pozitivan.

Zabilježeni su pozitivni rezultati Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testova u bolesnika koji uzimaju kombinaciju amoksicilina/klavulanske kiseline, a u kojih je naknadno dokazano da nemaju *Aspergillus* infekciju. Prijavljene su križne reakcije polisaharida koji ne potječu od roda *Aspergillus* i polifuranoza u Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testovima. Stoga se pozitivni rezultati testova u bolesnika koji primaju amoksicilin/klavulansku kiselinu trebaju tumačiti s oprezom i potvrditi drugim dijagnostičkim metodama.

Ovaj lijek sadrži saharozu. Bolesnici koji imaju rijetki nasljedni poremećaj intolerancije fruktoze, malapsorpcije glukoze i galaktoze ili insuficijenciju saharoze-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 1 mmol (ili 39 mg) kalija po 16,7 ml. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici se široko primjenjuju u praksi bez zabilježenih interakcija. Međutim, zabilježeni su slučajevi u literaturi s povišenim INR-om (INR; engl. *International Normalised Ratio*) u bolesnika koji su na terapiji acenokumarolom ili varfarinom i kojima je propisana terapija amoksicilinom. Ako je nužna istodobna primjena, potrebno je pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili INR kod dodavanja ili ukidanja amoksicilina. Osim toga, možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata uzrokujući pri tome moguće povećanje toksičnosti.

Probenecid

Ne preporuča se istodobna primjena probenecida. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istodobna primjena probenecida može rezultirati povišenim i produljenim razinama amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

Mofetilmikofenolat

Nakon početka peroralnog uzimanja amoksicilina i klavulanske kiseline u bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat prijavljeno je 50%-tno smanjenje koncentracije aktivnog metabolita mikofenolne kiseline (MPA) izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze mofetilmikofenolata. Promjena razine izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze ne mora biti točan pokazatelj promjene u ukupnoj izloženosti mikofenolnoj kiselini. Stoga, u odsutnosti kliničkih dokaza disfunkcije presatka, promjena doze mofetilmikofenolata obično nije potrebna. Međutim, nužno je pažljivo kliničko praćenje tijekom kombinacije i kratko nakon liječenja antibiotikom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na neposredne ili posredne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Ograničeni podaci o primjeni amoksicilina/klavulanske kiseline tijekom trudnoće u ljudi ne ukazuju na povišeni rizik od kongenitalnih malformacija. U jedinom ispitivanju u žena koje su imale prsnuće plodovih ovoja prije termina, zabilježeno je da profilaktička primjena amoksicilina/klavulanske kiseline može biti povezana s povišenim rizikom nekrotizirajućeg enterokolitisa u novorođenčadi. Potrebno je izbjegavati primjenu u trudnoći, osim u slučajevima kada liječnik smatra da je liječenje neophodno.

Dojenje

Obje djelatne tvari se izlučuju u majčino mlijeko (ne zna se ništa o učincima klavulanske kiseline na dojenče). Posljedično, mogući su proljev i gljivična infekcija mukoznih membrana u dojenčeta tako da će možda trebati prestati dojiti. Amoksicilin/klavulanska kiselina smiju se primjenjivati tijekom dojenja samo nakon što nadležni liječnik procijeni omjer koristi i rizika.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, mogu se javiti nuspojave (npr. alergijske reakcije, omaglica, konvulzije) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8.).

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave su proljev, mučnina i povraćanje.

Prijavljene nuspojave proizlaze iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka s amoksicilinom/klavulanskom kiselinom u promet i razvrstane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava niže u tekstu.

Nuspojave su klasificirane prema sljedećim kategorijama učestalosti:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

<u>Infekcije i infestacije</u>	
Mukokutana kandidijaza	Često
Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama	Nepoznato
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Rijetko
Trombocitopenija	Rijetko
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznato
Hemolitička anemija	Nepoznato
Produljeno vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme ¹	Nepoznato
<u>Poremećaji imunološkog sustava</u>¹⁰	
Angioneurotski edem	Nepoznato

Anafilaksija	Nepoznato
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	
Omaglica	Manje često
Glavobolja	Manje često
Reverzibilna hiperaktivnost	Nepoznato
Konvulzije ²	Nepoznato
Aseptični meningitis	Nepoznato
<u>Srčani poremećaji</u>	
Kounisov sindrom	Nepoznato
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	
Proljev	Često
Mučnina ³	Često
Povraćanje	Često
Indigestija	Manje često
Antibiotikom izazvan kolitis ⁴	Nepoznato
Crni dlakavi jezik	Nepoznato
Promijenjena boja zubi ¹¹	Nepoznato
Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom	Nepoznato
Akutni pankreatitis	Nepoznato
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	
Povišenje vrijednosti AST i/ili ALT ⁵	Manje često
Hepatitis ⁶	Nepoznato
Kolestatska žutica ⁶	Nepoznato
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva⁷</u>	
Kožni osip	Manje često
Pruritus	Manje često
Urtikarija	Manje često
Erythema multiforme	Rijetko
Stevens-Johnsonov sindrom	Nepoznato
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato
Bulozni ekfolijativni dermatitis	Nepoznato
Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) ⁹	Nepoznato
Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim	Nepoznato

simptomima (DRESS)	
Linearna IgA bolest	Nepoznato
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>	
Intersticijski nefritis	Nepoznato
Kristalurija ⁸ (uključujući akutno oštećenje bubrega)	Nepoznato
¹ Vidjeti dio 4.4. ² Vidjeti dio 4.4. ³ Mučnina je češće povezana s visokim oralnim dozama. Očiti poremećaji probavnog sustava mogu se smanjiti uzimanjem amoksicilina/klavulanske kiseline na početku jela. ⁴ Uključuje pseudomembranozni kolitis i hemoragijski kolitis (vidjeti dio 4.4). ⁵ Umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a zabilježeno je u bolesnika koji su liječeni betalaktamskom skupinom antibiotika, ali njihov značaj nije poznat. ⁶ Ovi događaji su zabilježeni s drugim penicilinima i cefalosporinima (vidjeti dio 4.4). ⁷ Ako se pojavi bilo koja reakcija hipersenzitivnog dermatitisa, treba prestati s liječenjem (vidjeti dio 4.4). ⁸ Vidjeti dio 4.9. ⁹ Vidjeti dio 4.3. ¹⁰ Vidjeti dio 4.4. ¹¹ Površinska promjena boje zubi vrlo rijetko je zabilježena u djece. Dobra oralna higijena može pomoći u sprječavanju promjene boje zubi s obzirom da se obično može ukloniti četkanjem.	

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Mogu se javiti gastrointestinalni simptomi i poremećaji ravnoteže tekućine i elektrolita. Zabilježena je amoksicilinom izazvana kristalurija koja u nekim slučajevima može izazvati zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4).

Konvulzije se mogu pojaviti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili u onih koji primaju visoke doze. Zabilježeno je da se amoksicilin precipitira u urinarnim kateterima, pogotovo nakon intravenske primjene visokih doza. Potrebno je provoditi redovite provjere prohodnosti (vidjeti dio 4.4).

Liječenje

Gastrointestinalni simptomi se mogu liječiti simptomatski pri tome pazeći na ravnotežu tekućine i elektrolita. Amoksicilin/klavulanska kiselina se iz cirkulacije mogu odstraniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, kombinacije penicilina, uključujući inhibitora beta-laktamaza, ATK oznaka: J01CR02.

Mehanizam djelovanja

Amoksicilin je polusintetski penicilin (betalaktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (često se odnosi na penicilin-vezujuće proteine, PBP, od engl. *Penicilin-Binding Proteins*,) u putu biosinteze bakterijskog peptidoglikana, sastavnog dijela bakterijske stanične stijenke. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do oslabljene stanične stijenke nakon čega obično slijedi liza i smrt stanice.

Amoksicilin je osjetljiv na razgradnju betalaktamazama koje proizvode otporne bakterije tako da spektar njegovog djelovanja ne obuhvaća bakterije koje proizvode te enzime. Klavulanska kiselina je betalaktam strukturno sličan penicilinima. Inaktivira neke betalaktamaze i time sprječava inaktivaciju amoksicilina. Sama klavulanska kiselina ima slab klinički koristan protubakterijski učinak.

PK/PD odnos

Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije ($T > MIC$) se smatra najznačajnijom odrednicom djelotvornosti amoksicilina.

Mehanizam otpornosti

Dva glavna mehanizma otpornosti na amoksicilin/klavulansku kiselinu su:

- Inaktivacija onim bakterijskim betalaktamazama koje same nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući razred B, C i D.
 - Promjena u penicilin-vezujućim proteinima (PBP) koja smanjuje afinitet antibiotika za ciljna mjesta.
- Nepropusnost bakterija ili mehanizam izbacivanja posredstvom pumpe mogu uzrokovati bakterijsku otpornost ili joj doprinijeti, posebno kod Gram-negativnih bakterija.

Prijelomne točke

Prijelomne točke minimalnih inhibitornih koncentracija amoksicilina/klavulanske kiseline određene su od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST; engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

Mikroorganizam	Prijelomna točka osjetljivosti (µg/ml)		
	Osjetljiv	Srednje osjetljiv	Otporan
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaza negativni stafilokok ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negativni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-pozitivni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Prijelomne točke nevezane za pojedinu vrstu ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹Zabilježene vrijednosti se odnose na koncentracije amoksicilina. Određena je fiksna koncentracija klavulanske kiseline u svrhu ispitivanja osjetljivosti koja iznosi 2 mg/l.

²Zabilježene vrijednosti su koncentracije oksacilina.

³Vrijednosti prijelomnih točaka u tablici su temeljene na prijelomnim točkama za ampicilin.

⁴Prijelomna točka otpornosti od $R > 8$ mg/l osigurava da su svi izolati s mehanizmima otpornosti zabilježeni kao otporni.

⁵Vrijednosti prijelomnih točaka u tablici su temeljene na prijelomnim točkama za benzilpenicilin.

Prevalencija otpornosti za navedene vrste varira geografski i u vremenu te su poželjne lokalne informacije o otpornosti, posebno u liječenju ozbiljnih infekcija. Prema potrebi, nužno je potražiti mišljenje stručnjaka kada je lokalna prevalencija otpornosti tolika da je korist agensa za neke tipove infekcija upitna.

<u>Uobičajeno osjetljive vrste</u>
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin) £ Koagulaza-negativni stafilokoki (osjetljivi na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i ostali beta-hemolitički streptokoki <i>Streptococcus viridans</i> skupina <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.
<u>Vrste za koje stečena otpornost može biti problem</u>
<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>
<u>Prirođeno otporni organizmi</u>
<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>
§ Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma otpornosti. £ Svi stafilokoki otporni na meticilin otporni su na amoksicilin/klavulansku kiselinu. ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> koji su otporni na penicilin ne bi trebali biti liječeni ovim oblikom amoksicilina/klavulanske kiseline (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). ² Sojevi sa smanjenom osjetljivošću zabilježeni su u nekim zemljama EU s učestalošću većom od 10%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Amoksisicilin i klavulanska kiselina potpuno se otapaju u vodenoj otopini pri fiziološkom pH. Obje komponente se brzo i dobro apsorbiraju nakon oralne primjene. Bioraspoloživost amoksisicilina i klavulanske kiseline je oko 70% nakon oralne primjene. Profil plazmatskih koncentracija je sličan za obje komponente i vrijeme postizanja maksimalnih plazmatskih koncentracija (T_{max}) u oba slučaja je oko jedan sat.

U nastavku su prikazani farmakokinetički rezultati ispitivanja u kojem su amoksisicilin/klavulanska kiselina (tablete od 875 mg/125 mg davane dva puta dnevno) primjenjivani na grupi zdravih dobrovoljaca natašte.

Srednja vrijednost (\pm SD) farmakokinetičkih parametara					
Primijenjena djelatna(e) tvar(i)	Doza	C_{max}	T_{max} *	AUC _(0-24h)	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoksisicilin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Klavulanska kiselina					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
AMX – amoksisicilin, CA – klavulanska kiselina					
* Medijan (raspon)					

Koncentracije amoksisicilina i klavulanske kiseline u serumu postignute amoksisicilinom/klavulanskom kiselinom jednake su onima postignutima nakon oralne primjene zasebnih ekvivalentnih doza amoksisicilina ili klavulanske kiseline.

Distribucija

Od ukupnog sadržaja u plazmi na proteine se veže približno 25% klavulanske kiseline i 18% amoksisicilina. Prividni volumen distribucije je oko 0,3-0,4 l/kg za amoksisicilin i oko 0,2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primjene i amoksisicilin i klavulanska kiselina nađeni su u žučnom mjehuru, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu te sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, žuči i gnoju. Amoksisicilin se adekvatno ne distribuira u cerebrospinalnu tekućinu.

Iz ispitivanja na životinjama ne postoje dokazi o značajnom zadržavanju u tkivu tvari koje potječu od obje komponente lijeka. Amoksisicilin se, kao i većina penicilina, može naći u majčinom mlijeku. I klavulanska kiselina se može naći u majčinom mlijeku u tragovima (vidjeti dio 4.6).

I amoksisicilin i klavulanska kiselina prolaze kroz placentalnu barijeru (vidjeti dio 4.6).

Biotransformacija

Amoksisicilin se djelomično izlučuje urinom kao neaktivna peniciloična kiselina u količinama ekvivalentnim do najviše 10-25% početne doze. Klavulanska kiselina se u ljudi ekstenzivno metabolizira i eliminira urinom i fecesom, te kao ugljični dioksid u izdahu.

Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksisicilina je putem bubrega dok se klavulanska kiselina izlučuje i bubrezima i drugim mehanizmima.

Amoksisicilin/klavulanska kiselina imaju srednje vrijednosti poluvremena eliminacije oko jedan sat i srednju vrijednost ukupnog klirensa oko 25 l/h u zdravih ljudi. Urinom se u nepromijenjenom obliku izluči približno 60-70% amoksisicilina i približno 40-65% klavulanske kiseline tijekom prvih 6 sati nakon primjene jedne tablete amoksisicilina/klavulanske kiseline od 250 mg/125 mg ili 500 mg/125 mg. Različitim ispitivanjima je dokazano da se urinom izluči 50-85% amoksisicilina i 27-60% klavulanske kiseline tijekom perioda od 24 sata. Najveća količina klavulanske kiseline izluči se tijekom prva dva sata nakon primjene.

Istodobna primjena probenecida usporava izlučivanje amoksisicilina, ali ne odgađa izlučivanje klavulanske kiseline putem bubrega (vidjeti dio 4.5).

Dob

Poluvrijeme eliminacije amoksicilina je slično za djecu u dobi od oko 3 mjeseca do 2 godine kao i za stariju djecu i odrasle. U vrlo male djece (uključujući prijevremeno rođenu novorođenčad) ne bi trebalo primjenjivati lijek više od dva puta dnevno tijekom prvog tjedna života s obzirom na nedovoljno razvijen mehanizam bubrežne eliminacije. Treba pripaziti na odabir doze u starijih bolesnika obzirom da je veća vjerojatnost da imaju smanjenu bubrežnu funkciju te je korisno pratiti istu.

Spol

Nakon oralne primjene amoksicilina/klavulanske kiseline u zdravih muškaraca i žena, spol nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku ni amoksicilina niti klavulanske kiseline.

Oštećenje bubrega

Ukupan klirens seruma za amoksicilin/klavulansku kiselinu se smanjuje proporcionalno sa smanjenjem bubrežne funkcije. Smanjenje klirensa je izraženije za amoksicilin nego za klavulansku kiselinu obzirom da se veći udio amoksicilina izlučuje putem bubrega. Stoga se doziranjem u osoba s oštećenjem bubrega mora spriječiti pretjeranu akumulaciju amoksicilina uz održavanje dovoljne količine klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

Lijek je nužno dozirati s oprezom bolesnicima s oštećenjem jetre i redovito pratiti jetrenu funkciju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i toksičnog učinka na reprodukciju.

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza amoksicilina/klavulanske kiseline na psima rezultiralo je nadraženošću želuca, povraćanjem i promjenom boje jezika.

Nije provedeno ispitivanje kancerogenosti s amoksicilinom/klavulanskom kiselinom ili njegovim komponentama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

ksantanska guma (E415)

hipromeloza E5 2910

saharinnatrij (E954)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

silicijev dioksid (E551)

okus jagode (maltodekstrin, saharoza, propilenglikol (E1520), acetatna kiselina (E260), modificirani kukuruzni škrob (E1450))

okus breskve (propilenglikol (E1520), maltodekstrin, akacija (E414)

okus limuna (maltodekstrin, akacija (E414), askorbatna kiselina (E300))

jantarna kiselina (E363)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Prašak: 2 godine.

Nakon rekonstitucije: 7 dana kada se čuva u hladnjaku (2°C - 8°C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od smeđeg polu prozirnog stakla tipa III od 100 ml ili 200 ml za rekonstituciju do 70 ml, odnosno 140 ml. Bočice su zatvorene bijelim aluminijskim zatvaračem s evidencijom otvaranja i zaštitnom atoksičnom polietilenskom folijom.

U pakiranju je priložena štrcaljka za oralnu primjenu graduirana od 0,5 ml do 10 ml s intervalima od 0,5 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije upotrebe povjerite da je zaštitni poklopac neoštećen. Pažljivo protresite bocu kako biste rastresli prašak. Dodajte volumen vode (kako je prikazano ispod). Okrenite i dobro protresite.

Doza	Volumen vode koji se dodaje za rekonstituciju (ml)	Konačni volumen rekonstituirane oralne suspenzije (ml)
400 mg + 57 mg/5 ml	60	70
	120	140

Alternativno, protresite bocu kako biste rastresli prašak, dodajte u bocu vodu do ispod linije na naljepnici. Okrenite i dobro protresite, zatim nadopunite vodom točno do linije. Okrenite i ponovno dobro protresite.

Dobro protresite bocu prije svake doze.

Oralna suspenzija je bijela do gotovo bijela suspenzija karakterističnog mirisa.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Cipar

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-852016945

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20. veljače 2017./ 05. svibnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. veljače 2023.