

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer 875 mg/125 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer 875 mg/125 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje amoksicilin trihidrat v količini, ki ustreza 875 mg amoksicilina, in kalijev klavulanat v količini, ki ustreza 125 mg klavulanske kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Zdravilo Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer 875 mg/125 mg tablete so bele filmsko obložene tablete kapsulaste oblike z oznako 'A' na eni strani in razdelilno zarezo med oznakama '6' in '5' na drugi strani.

Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- akutni bakterijski sinuzitis (ustrezno diagnosticiran)
- akutno vnetje srednjega ušesa
- akutna poslabšanja kroničnega bronhitisa (ustrezno diagnosticirana)
- pljučnica, pridobljena v domačem okolju
- cistitis
- pielonefritis
- okužbe kože in mehkih tkiv, še posebno celulitis, ugrizi živali, hud zobni absces s celulitisom, ki se širi
- okužbe kosti in sklepov, še posebno osteomielitis

Upoštevati je treba uradne smernice glede ustrezne uporabe protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerki v besedilu se ves čas nanašajo na kombinacijo amoksicilin/klavulanska kislina, razen takrat, ko so odmerki izraženi tako, da se nanašajo na vsako posamezno učinkovino.

Pri odmerku zdravila Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer, ki ga izberemo za zdravljenje posameznih okužb, je treba upoštevati:

- pričakovane patogene mikroorganizme in njihovo morebitno občutljivost na protibakterijska zdravila (glejte poglavje 4.4)
- resnost okužbe in mesto okužbe

- starost, telesno maso in delovanje ledvic pri bolniku, kot je navedeno spodaj

Skladno s potrebami lahko pride v poštev uporaba drugih oblik kombinacije amoksicilina/klavulanske kisline (npr. tistih, ki vsebujejo večje odmerke amoksicilina in/ali imajo drugačno razmerje med amoksicilinom in klavulansko kislino) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

875 mg/ 125 mg tablete:

Pri odraslih in otrocih, ki tehtajo 40 kg ali več, ta oblika zdravila Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer zagotavlja skupni dnevni odmerek 1.750 mg amoksicilina/250 mg klavulanske kisline, kadar se zdravilo daje dvakrat na dan, in 2.625 mg amoksicilina/375 mg klavulanske kisline, kadar se zdravilo daje trikrat na dan, če se ga daje, kot je priporočeno v nadaljevanju. Pri otrocih, ki tehtajo manj kot 40 kg, ta oblika zdravila Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer zagotavlja skupni dnevni odmerek 1.000-2.800 mg amoksicilina/143-400 mg klavulanske kisline, kadar se zdravilo daje, kot je priporočeno v nadaljevanju. Če se oceni, da je potreben večji dnevni odmerek amoksicilina, je priporočljivo izbrati drugo kombinacijo amoksicilina/klavulanske kisline, da bi se tako izognili dajanju nepotrebno velikih dnevnih odmerkov klavulanske kisline (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Trajanje zdravljenja je odvisno od odziva bolnika. Nekatere okužbe (npr. osteomielitis) zahtevajo daljša obdobja zdravljenja. Brez ponovne presoje zdravljenje ne sme biti daljše od 14 dni (kar zadeva dolgotrajno zdravljenje glejte poglavje 4.4).

875 mg/ 125 mg tablete:

Odrasli in otroci \geq 40 kg

Priporočeni odmerki:

- običajen odmerek (za vse indikacije): 875 mg/125 mg dvakrat na dan
- povečan odmerek (še zlasti za okužbe, kot so otitis media, sinuzitis, okužbe spodnjih dihal in okužbe sečil): 875 mg/125 mg trikrat na dan

Otroci $<$ 40 kg

Priporočeni odmerki:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dan do 45 mg/6,4 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih
- pri nekaterih okužbah (kot so na primer otitis media, sinuzitis in okužbe spodnjih dihal) lahko pride v poštev do 70 mg/10 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih

Na voljo ni nobenih kliničnih podatkov glede oblik zdravila z razmerjem amoksicilin/klavulanska kislina 7:1 pri odmerkih, ki presegajo 45 mg/6,4 mg/kg na dan pri otrocih, mlajših od 2 let.

Na voljo ni nobenih kliničnih podatkov glede oblik zdravila z razmerjem amoksicilin/klavulanska kislina 7:1 pri otrocih, mlajših od 2 mesecev. Zato ni mogoče dati priporočil za odmerjanje pri tej starostni skupini.

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z očistkom kreatinina (CL_{CR}), večjim od 30 ml/min, prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina, manjšim od 30 ml/min, uporaba oblik zdravila z razmerjem amoksicilin/klavulanska kislina 7:1 ni priporočljiva, ker ni na voljo nobenih priporočil glede prilagajanja odmerkov.

Okvara jeter

Zdravilo uporabljamo previdno in v rednih časovnih presledkih preverjamo delovanje jeter

(glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer je za peroralno uporabo.

Zdravilo je treba vzeti na začetku obroka hrane, da se kolikor je mogoče zmanjša možnost za pojav težav s prenašanjem zdravila v prebavilih in da se optimizira absorpcijo amoksicilina/klavulanske kisline.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini, za katerikoli penicilin ali katerokoli pomožno snov.
- Huda takojšnja preobčutljivostna reakcija (npr. anafilaksija) na drugo beta-laktamsko zdravilo (npr. cefalosporin, karbapenem ali monobaktam) v preteklosti.
- Zlatenica /okvara jeter zaradi amoksicilina/klavulanske kisline v preteklosti (glejte poglavje 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z amoksicilinom/klavulansko kislino je treba skrbno preveriti, če je bolnik v preteklosti že doživel preobčutljivostno reakcijo na peniciline, cefalosporine ali druga beta-laktamska zdravila (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s penicilini, so poročali so o resnih in včasih smrtnih preobčutljivostnih (anafilaktoidnih) reakcijah. Te reakcije se z večjo verjetnostjo pojavljajo pri posameznikih, pri katerih je v preteklosti prišlo do preobčutljivosti na penicilin in pri atopičnih osebah. V primeru pojava alergijske reakcije je treba z dajanjem amoksicilina/klavulanske kisline prenehati in začeti z ustreznim alternativnim zdravljenjem.

V primeru, da je dokazano, da je okužba posledica mikroorganizma(ov), občutljivih na amoksicilin, je treba razmisliti o prehodu z amoksicilina/klavulanske kisline na amoksicilin, v skladu z uradnimi smernicami.

Zdravilo Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer ni primerno za uporabo, kadar obstaja veliko tveganje, da so domnevni povzročitelji bolezni manj občutljivi ali pa so razvili odpornost na beta-laktamska zdravila, pri taki odpornosti pa ne sodelujejo beta-laktamaze, ki so občutljive na zavrtje s klavulansko kislino. To zdravilo se ne sme uporabljati za zdravljenje na penicilin odpornega *S. pneumoniae*.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke zdravila, se lahko pojavijo konvulzije (glejte poglavje 4.8).

Uporabi zdravila Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer se je treba izogibati v primeru suma, da gre za infekcijsko mononukleozo, ker se v tem primeru med zdravljenjem z amoksicilinom lahko pojavijo kožni izpuščaji, podobni ošpicam.

Sočasna uporaba alopurinola med zdravljenjem z amoksicilinom lahko poveča verjetnost pojava alergijskih kožnih reakcij.

Dolgotrajna uporaba lahko včasih povzroči razraščanje neobčutljivih mikroorganizmov.

Če se na začetku zdravljenja pojavi vročinski generalizirani eritem, povezan s pustulami, je to lahko simptom akutne generalizirane eksantemske pustuloze (AGEP) (glejte poglavje 4.8). Ob pojavu tega neželenega učinka je treba z uporabo zdravila Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer prenehati, vsakršno nadaljnje dajanje amoksicilina pa je kontraindicirano.

Kombinacijo amoksicilin/klavulanska kislina je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znaki okvare jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.8).

O neželenih učinkih v povezavi z jetri so poročali predvsem pri moških in pri starejših bolnikih, lahko pa so povezani z dolgotrajnim zdravljenjem. O teh neželenih učinkih so pri otrocih poročali redko. Pri vseh skupinah bolnikov se znaki in simptomi običajno pojavijo med zdravljenjem ali kmalu po njem, vendar pa v nekaterih primerih postanejo očitni šele več tednov po zaključku zdravljenja. Ti znaki in simptomi so običajno reverzibilni. Neželeni učinki, povezani z jetri, so lahko hudi, v izredno redkih okoliščinah pa so poročali tudi o smrtnih primerih. Do takih primerov je skoraj vedno prihajalo pri bolnikih z resno osnovno boleznijo, ali pri tistih, ki so sočasno jemali zdravila, za katera je znano, da lahko vplivajo na jetra (glejte poglavje 4.8).

O kolitisu, povezanem z antibiotiki, so poročali pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih, vključno z amoksicilinom, po stopnji izrazitosti pa je lahko blag do smrtno nevaren (glejte poglavje 4.8). Zato je pomembno, da to diagnozo upoštevamo pri bolnikih, pri katerih se driska pojavi med zdravljenjem ali po zdravljenju s katerikoli antibiotikom. Ob pojavu z antibiotikom povezanega kolitisa je treba z jemanjem zdravila Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer takoj prenehati, se posvetovati z zdravnikom in začeti z ustreznim zdravljenjem. V takih primerih so antiperistaltična zdravila kontraindicirana.

Med dolgotrajnim zdravljenjem je priporočljivo redno preverjanje delovanja organskih sistemov, vključno z delovanjem ledvic, jeter in krvotvornih organov.

Redko so poročali o podaljšanju protrombinskega časa pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo amoksicilin/klavulanska kislina. Kadar se sočasno predpisujejo antikoagulanti, je potrebno ustrezno spremljanje. Za ohranitev zelene ravni protikoagulacijskega delovanja utegnejo biti potrebne prilagoditve odmerkov peroralnih antikoagulantov (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerke prilagoditi glede na stopnjo okvare (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z zmanjšanim izločanjem urina so zelo redko opažali kristalurijo, predvsem pri parenteralnem zdravljenju. Med dajanjem velikih odmerkov amoksicilina je priporočljivo vzdrževati zadosten vnos tekočine in izločanje urina, da se na ta način zmanjša možnost pojava z amoksicilinom povzročene kristalurije. Pri bolnikih s katetrom v sečnem mehurju je treba redno preverjati njegovo prehodnost (glejte poglavje 4.9).

Med zdravljenjem z amoksicilinom je, kadar se izvaja preverjanje prisotnosti glukoze v urinu, treba uporabljati encimsko metodo z glukozno oksidazo, ker pri uporabi neencimskih metod lahko pride do lažno pozitivnih rezultatov.

Prisotnost klavulanske kisline v zdravilu Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer lahko povzroči nespecifično vezavo IgG in albuminov na membrane rdečih krvničk, zaradi česar je lahko Coombsov test lažno pozitiven.

Obstajajo poročila o pozitivnih rezultatih pri uporabi EIA testa Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo amoksicilin/klavulanska kislina, pri katerih so pozneje ugotovili, da niso bili okuženi z *Aspergillusom*. Pri uporabi EIA testa Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* so poročali o nevkrižnih reakcijah z neaspergilusnimi polisaharidi in polifuranozami. Zato je treba pozitivne rezultate testa pri bolnikih, ki prejema kombinacijo amoksicilin/klavulanska kislina, razlagati previdno in jih potrditi z drugimi diagnostičnimi metodami.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulanti

Peroralne antikoagulate in penicilinske antibiotike so v praksi na široko uporabljali brez poročil o medsebojnem delovanju. Vendar pa so v literaturi bili opisani primeri povečanja internacionalnega normaliziranega razmerja pri bolnikih, ki so prejeli acenokumarol ali varfarin in jim je bilo predpisano zdravljenje z amoksicilinom. Če je potrebno sočasno dajanje, je treba skrbno nadzorovati protrombinski čas ali internacionalno normalizirano razmerje pri začetku ali zaključku dodatnega zdravljenja z amoksicilinom. Poleg tega utegnejo biti potrebne prilagoditve odmerka peroralnih antikoagulantov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Metotreksat

Penicilini lahko zmanjšajo izločanje metotreksata, kar lahko poveča njegovo toksičnost.

Probenecid

Sočasna uporaba probenecida ni priporočljiva. Probenecid zmanjšuje izločanje amoksicilina v ledvičnih tubulih. Sočasna uporaba probenecida ima lahko za posledico povečanje in dalj časa prisotne koncentracije amoksicilina v krvi, ne pa tudi klavulanske kisline.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih ne kažejo neposrednih oziroma posrednih škodljivih učinkov kar zadeva nosečnost, razvoj zarodka/ploda, kotitev ali razvoj po kotitvi (glejte poglavje 5.3). Omejeni podatki o uporabi kombinacije amoksicilin/klavulanska kislina med nosečnostjo pri ljudeh ne kažejo povečanega tveganja za pojav kongenitalnih malformacij. V eni sami študiji pri ženskah s prezgodnjim pretrganjem plodove ovojnice so poročali, da je profilaktično zdravljenje z amoksicilinom/klavulansko kislino lahko povezano s povečanim tveganjem za nekrotizirajoči enterokolitis pri novorojenčkih. Uporabi zdravila se je med nosečnostjo treba izogibati, razen če zdravnik oceni, da je uporaba zdravila nujna.

Dojenje

Obe učinkovini se izločata v materino mleko (nič ni znanega o vplivih klavulanske kisline na dojenega otroka). Posledično se pri dojenem otroku lahko pojavijo driska in glivične okužbe sluznic, v tem primeru je treba prenehati z dojenjem.

Zdravilo Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer se lahko v obdobju dojenja uporablja le po tem, ko pristojni zdravnik oceni razmerje med koristjo in tveganjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Lahko pa se pojavijo neželeni učinki (npr. alergijske reakcije, omotica, konvulzije), ki bi lahko vplivali na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so driska, navzea in bruhanje.

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in v obdobju spremljanja po prihodu zdravila na trg za kombinacijo amoksicilin/klavulanska kislina, razvrščeni po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA, so navedeni v nadaljevanju.

Za razvrstitev pogostnosti neželenih učinkov so bile uporabljene naslednje definicije:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	
kandidoza sluznic in kože	pogosti
razraščanje neobčutljivih mikroorganizmov	neznana pogostnost
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>	
reverzibilna levkopenija (vključno z nevtropenijo)	redki
trombocitopenija	redki
reverzibilna agranulocitoza	neznana pogostnost
hemolitična anemija	neznana pogostnost
podaljšanje časa krvavitve in protrombinskega časa ¹	neznana pogostnost
<u>Bolezni imunskega sistema¹⁰</u>	
angionevrotični edem	neznana pogostnost
anafilaksija	neznana pogostnost
sindrom, podoben serumski bolezni	neznana pogostnost
preobčutljivostni vaskulitis	neznana pogostnost
<u>Bolezni živčevja</u>	
omotica	občasni
glavobol	občasni
reverzibilna hiperaktivnost	neznana pogostnost
konvulzije ²	neznana pogostnost
<u>Bolezni prebavil</u>	
driska	zelo pogosti
navzea ³	pogosti
bruhanje	pogosti
dispepsija	občasni
z antibiotiki povezan kolitis ⁴	neznana pogostnost
črn kosmat jezik	neznana pogostnost
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>	
povečanje ravni AST in/ali ALT ⁵	občasni
hepatitis ⁶	neznana pogostnost
holestatska zlatenica ⁶	neznana pogostnost
<u>Bolezni kože in podkožja⁷</u>	
kožni izpuščaj	občasni
srbenje	občasni
koprivnica	občasni
multiformni eritem	redki
Stevens-Johnsonov sindrom	neznana pogostnost
toksična epidermalna nekroliza	neznana pogostnost
eksfoliativni dermatitis z mehurji	neznana pogostnost
akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) ⁹	neznana pogostnost
<u>Bolezni sečil</u>	
intersticijski nefritis	neznana pogostnost
kristalurija ⁸	neznana pogostnost
¹ Glejte poglavje 4.4. ² Glejte poglavje 4.4. ³ Navzea je pogosteje povezana z večjimi peroralnimi odmerki. Če so neželeni učinki v prebavilih očitni, jih je mogoče omiliti z jemanjem amoksicilina/klavulanske kisline na začetku obroka hrane ⁴ vključno s psevdomembranskim kolitisom in hemoragičnim kolitisom (glejte poglavje 4.4)	

⁵ Pri bolnikih, ki jemljejo antibiotike iz skupine beta-laktamov, so opazili zmerno povečanje koncentracije AST in/ali ALT, vendar je pomembnost teh ugotovitev neznana.

⁶ Te neželene učinke so opazili pri drugih penicilinih in cefalosporinih (glejte poglavje 4.4).

⁷ Če pride do pojava neželenega učinka preobčutljivostni dermatitis, je treba z zdravljenjem prenehati (glejte poglavje 4.4).

⁸ Glejte poglavje 4.9.

⁹ Glejte poglavje 4.4.

¹⁰ Glejte poglavji 4.3 in 4.4.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki prevelikega odmerjanja

Lahko se pojavijo simptomi težav s prebavili in simptomi motenj v ravnatežju tekočine in elektrolitov. Opazili so kristalurijo zaradi amoksicilina, ki je v nekaterih primerih vodila do odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ali pri tistih, ki prejemajo velike odmerke, lahko pride do pojava konvulzij.

Poročali so o tem, da se je amoksicilin obarjal v katetrih iz sečnega mehurja, predvsem po intravenskem dajanju velikih odmerkov. Prehodnost katetrov je treba redno preverjati (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje zastrupitve

Simptome v prebavilih je mogoče zdraviti simptomatsko, pri čemer je treba pozornost posvetiti predvsem ravnatežju vode in elektrolitov.

Kombinacijo amoksicilin/klavulanska kislina je z dializo mogoče odstraniti iz krvnega obtoka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta
Oznaka ATC: J01CR02

Način delovanja

Amoksicilin je polsintetični penicilin (beta-laktamski antibiotik), ki zavira enega ali več encimov (ki se jih pogosto označuje kot beljakovine, ki vežejo penicilin - PBP) na biosintezni poti bakterijskega peptidoglikana, ki je integralna strukturna komponenta stene bakterijske celice. Zavrtje sinteze peptidoglikanov privede do oslabitve celične stene, čemur običajno sledi razpad celice in smrt.

Amoksicilin je občutljiv na razgrajevanje z beta-laktamazami, ki jih proizvajajo odporne bakterije, zato spekter aktivnosti amoksicilina samega ne zajema mikroorganizmov, ki proizvajajo te encime.

Klavulanska kislina je beta-laktam, ki je po strukturi podoben penicilinom. Inaktivira nekatere beta-laktamazne encime, s čimer prepreči inaktivacijo amoksicilina. Klavulanska kislina sama nima klinično koristnega protibakterijskega učinka.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko (PK/PD)

Učinkovitost amoksicilina naj bi bila v največji meri odvisna od časa prisotnosti v koncentraciji nad najmanjšo inhibitorno koncentracijo ($T > MIC$).

Mehanizmi odpornosti

Dva glavna mehanizma odpornosti na kombinacijo amoksisicilin/klavulanska kislina sta:

- Inaktivacija s tistimi bakterijskimi beta-laktamazami, ki jih klavulanska kislina ne zavira, vključujoč razred B, C in D.
- Sprememba beljakovin, ki vežejo penicilin (PBP), kar zmanjša afiniteto protibakterijskega zdravila za tarčo.

Neprepustnost bakterije oziroma mehanizmi odstranjevalne črpalke lahko povzročijo ali prispevajo k odpornosti bakterij, še posebej pri gramnegativnih bakterijah.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracij (MIC) za kombinacijo amoksisicilin/klavulanska kislina so tiste, ki jih je določil Evropski odbor za testiranje občutljivosti na protimikrobna zdravila (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST).

Mikroorganizem	Mejne vrednosti občutljivosti ($\mu\text{g/ml}$)		
	Občutljivi	Srednje občutljivi	Odporni
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
<i>Coagulase-negative staphylococci</i> ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
gramnegativni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
grampozitivni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Navedene vrednosti predstavljajo koncentracije amoksisicilina. Za namene preverjanja občutljivosti je koncentracija klavulanske kisline določena na 2 mg/l.
² Navedene vrednosti predstavljajo koncentracije oksacilina.
³ Vrednosti mejnih koncentracij v razpredelnici temeljijo na mejnih koncentracijah ampicilina.
⁴ Mejna koncentracija odpornosti $R > 8$ mg/l zagotavlja, da so vsi izolati z mehanizmi odpornosti razglašeni za odporne.
⁵ Mejne koncentracije v razpredelnici temeljijo na mejnih koncentracijah benzilpenicilina.

Pogostnost pojavljanja odpornosti se pri izbranih vrstah lahko razlikuje glede na zemljepisni položaj in čas, lokalni podatki glede odpornosti pa so zaželeni predvsem takrat, ko gre za zdravljenje hudih okužb. Če je potrebno, je treba pridobiti nasvet izvedenca, kadar je lokalna

pogostnost pojavljanja odpornosti taka, da je uporabnost zdravila pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

<p>Običajno občutljive vrste</p> <p>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv na meticilin)£ Koagulaza-negativni stafilokoki (občutljivi na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> in drugi beta-hemolitični streptokoki Skupina <i>Streptococcus viridans</i></p> <p>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p>Anaerobni mikroorganizmi <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p>Vrste, pri katerih utegne biti problem pridobljena odpornost</p> <p>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi <i>Enterococcus faecium</i>\$</p> <p>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p>Naravno odporni mikroorganizmi</p> <p>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi <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>Drugi mikroorganizmi <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>

§ Naravna srednja občutljivost v odsotnosti pridobljenega mehanizma odpornosti.
£ Vsi na meticilin odporni stafilokoki so odporni na kombinacijo amoksicilin/klavulanska kislina

¹ Pri okužbi s *Streptococcus pneumoniae*, ki je odporen na penicilin, se ne sme uporabljati te oblike zdravila z amoksicilinom/klavulansko kislino (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

² V nekaterih državah EU so poročali o sevih z zmanjšano občutljivostjo, pri katerih je pogostnost pojavljanja znašala več kot 10 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Amoksicilin in klavulanska kislina sta v vodni raztopini pri fiziološkem pH popolnoma disociirana. Obe učinkovini se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbirata. Absorpcija amoksicilina/klavulanske kisline se izboljša, če se zdravilo vzame na začetku obroka hrane. Po peroralni uporabi znaša biološka uporabnost amoksicilina in klavulanske kisline približno 70 %. Plazemski profili obeh učinkovin so podobni, čas potreben za doseganje največje koncentracije v plazmi (T_{max}) pa v obeh primerih znaša približno 1 uro.

Farmakokinetični rezultati, dobljeni v študiji, v kateri so kombinacijo amoksicilin/klavulanska kislina (875 mg/125 mg tablete dvakrat na dan) skupini zdravih prostovoljcev dajali na tešče, so predstavljeni spodaj.

Povprečne vrednosti (\pm SD) farmakokinetičnih parametrov					
Zaužita zdravilna učinkovina	Odmerek	C_{max}	T_{max}^*	AUC _(0-24h)	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoksicilin					
AMX/CA 875/125mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Klavulanska kislina					
AMX/CA 875/125mg	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 kislina * mediana vrednost (območje)					

Koncentracije amoksicilina in klavulanske kisline v serumu, dosežene po zaužitju zdravila Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer, so podobne koncentracijam, do katerih pride po peroralnem dajanju enakovrednih samostojnih odmerkov amoksicilina ali klavulanske kisline.

Porazdelitev

Približno 25 % skupne količine klavulanske kisline v plazmi in 18 % skupne količine amoksicilina v plazmi je vezane na beljakovine. Navidezni volumen porazdelitve znaša približno 0,3-0,4 l/kg za amoksicilin in približno 0,2 l/kg za klavulansko kislino.

Po intravenskem dajanju so tako amoksicilin kot klavulansko kislino našli v žolčniku, trebušnem tkivu, koži, maščobah, mišičnem tkivu, sinovijski in peritonealni tekočini, žolču in gnoju. Amoksicilin se v cerebrospinalno tekočino ne porazdeli v zadostni količini.

Iz študij na živalih ni dokazov o pomembnem zadrževanju zdravila v tkivih, za nobeno od učinkovin. Amoksicilin je, tako kot večino penicilinov, mogoče zaznati v materinem mleku. Tudi klavulansko kislino je v sledovih mogoče zaznati v materinem mleku (glejte poglavje 4.6).

Tako za amoksicilin kot klavulansko kislino so ugotovili, da prehaja preko placente (glejte poglavje 4.6).

Presnova

Amoksicilin se delno izloči v urin v obliki neaktivne penicilojske kisline, v količinah, ki so enake največ 10 do 25 % začetnega odmerka. Klavulanska kislina se pri ljudeh v obsežno presnovi in se izloči z urinom in blatom ter v obliki ogljikovega dioksida v izdihanem zraku.

Izločanje

Najpomembnejši način izločanja amoksicilina je preko ledvic, medtem ko se klavulanska kislina izloča tako z ledvičnimi kot neledvičnimi mehanizmi.

Povprečni razpolovni čas izločanja amoksicilina/klavulanske kisline znaša približno 1 uro, povprečni skupni očistek pa pri zdravih osebah znaša približno 25 l/h. Približno 60 do 70 % amoksicilina in približno 40 do 65 % klavulanske kisline se izloči v nespremenjeni obliki v urin v obdobju prvih 6 ur po zaužitju ene 250 mg/125 mg ali 500 mg/125 mg tablete kombinacije amoksicilin/klavulanska kislina. V različnih študijah so ugotovili, da v 24-urnem časovnem obdobju delež z urinom izločenega amoksicilina znaša 50 do 85 %, delež klavulanske kisline pa od 27 do 60 %. V primeru klavulanske kisline se največja količina zdravila izloči v prvih 2 urah po zaužitju.

Sočasna uporaba probenecida zakasni izločanje amoksicilina, ne zakasni pa izločanja klavulanske kisline preko ledvic (glejte poglavje 4.5).

Starost

Razpolovni čas izločanja amoksicilina pri otrocih v starosti približno 3 mesece do 2 let, pri starejših otrocih in pri otrocih je primerljiv. Pri zelo mladih otrocih (vključno z nedonošenčki) v prvem tednu življenja se zdravila ne sme dajati pogosteje kot dvakrat na dan zaradi slabše razvitosti poti izločanja preko ledvic. Ker je pri starejših bolnikih verjetnost prisotnosti zmanjšane delovanja ledvic večja, je treba odmerik skrbno izbrati, lahko pa bi bilo koristno spremljati delovanje ledvic.

Spol

Po peroralnem dajanju amoksicilina/klavulanske kisline zdravim osebam moškega in ženskega spola niso ugotovili nobenega pomembnega vpliva na farmakokinetiko niti amoksicilina niti klavulanske kisline.

Okvara ledvic

Skupen očistek amoksicilina/klavulanske kisline iz seruma se zmanjšuje sorazmerno z zmanjševanjem delovanja ledvic. Zmanjšanje očistka zdravila je bolj izrazito pri amoksicilinu kot pri klavulanski kislini, ker se večji delež amoksicilina izloča preko ledvic. Odmerki pri okvari ledvic morajo potemtakem preprečevati nepotrebno kopičenje amoksicilina, obenem pa zagotavljati zadovoljive ravni klavulanske kisline (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Bolnikom z zmanjšanim delovanjem jeter je treba zdravilo dajati pazljivo in pri njih v rednih časovnih presledkih preverjati delovanje jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih amoksicilina/klavulanske kisline pri psih so pokazale draženje želodca in bruhanje ter obarvanje jezika.

Študije kancerogenosti z zdravilom Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer oziroma z njegovima zdravilnima učinkovinama niso bile opravljene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)
natrijev karboksimetilškrob (tip A)

Filmska obloga

hipromeloza (E464)
makrogol 400
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakirane v pretisne omote iz Alu/Alu (poliamida/aluminija/PVC - aluminijeve folije) v kartonski škatlici.

Zdravilo Amoksicilin/klavulanska kislina Pfizer tablete je na voljo v pretisnih omotih s/z 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 25, 30, 35, 40, 50, 100 in 500 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855, Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1716/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

13.9.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24.5.2011