

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Amoksiklav 500 mg/125 mg filmsko obložene tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena Amoksiklav 500 mg/125 mg filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg amoksicilina v obliki amoksicilin trihidrata in 125 mg klavulanske kisline v obliki kalijevega klavulanata. Razmerje je 4 : 1.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Amoksiklav 500 mg/125 mg filmsko obložene tablete so bele do rahlo rumenkaste barve, bikonveksne, podolgovate tablete, dolge približno 21 mm in široke približno 10 mm, z oznako GG N6 na eni strani tablete.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Amoksiklav je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- akutni bakterijski sinuzitis (ustrezno diagnosticiran),
- akutni otitis media,
- akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa (ustrezno diagnosticiran),
- pljučnica, dobljena v domačem okolju,
- cistitis,
- pielonefritis,
- okužbe kože in mehkih tkiv, zlasti celulitis, živalski ugrizi, hud zobni absces s celulitisom, ki se širi,
- okužbe kosti in sklepov, zlasti osteomielitis.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerki so povsod izraženi kot vsebnost amoksicilina/klavulanske kisline, razen kjer so navedeni kot vsebnost posameznih učinkovin.

Pri izbiri odmerka zdravila Amoksiklav za zdravljenje posamezne okužbe je treba upoštevati:

- pričakovane patogene in verjetnost njihove občutljivosti za protibakterijska zdravila (glejte poglavje 4.4),
- izrazitost in mesto okužbe,
- bolnikovo starost, telesno maso in delovanje ledvic, kot je prikazano spodaj.

Po potrebi je mogoče uporabiti druge oblike zdravila Amoksiklav (npr. tiste z večjimi odmerki amoksicilina in/ali drugačnim razmerjem amoksicilina in klavulanske kisline) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Če je ta oblika zdravila Amoksiklav uporabljena, kot je priporočeno spodaj, zagotavlja odraslim in otrokom s telesno maso ≥ 40 kg celoten dnevni odmerek 1500 mg amoksicilina/375 mg klavulanske kisline.

Če je ta oblika zdravila Amoksiklav uporabljena, kot je priporočeno spodaj, zagotavlja otrokom s telesno maso < 40 kg največji dnevni odmerek 2400 mg amoksicilina/600 mg klavulanske kisline. Če je potreben večji dnevni odmerek amoksicilina, je priporočljivo izbrati drugo obliko zdravila Amoksiklav, da bi se izognili nepotrebno velikim dnevnim odmerkom klavulanske kisline (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Trajanje zdravljenja je treba določiti glede na bolnikov odziv. Nekatere okužbe (npr. osteomielitis) zahtevajo dolgotrajnejše zdravljenje. Zdravljenja se ne sme podaljšati preko 14 dni brez ponovne ocene stanja (glejte poglavje 4.4 glede dolgotrajnega zdravljenja).

Odrasli in otroci ≥ 40 kg

En odmerek 500 mg/125 mg trikrat na dan.

Otroci < 40 kg

20 mg/5 mg/kg/dan do 60 mg/15 mg/kg/dan v treh deljenih odmerkih.

Otroke lahko zdravimo z zdravilom Amoksiklav v obliki tablet ali suspenzije. Za otroke stare 6 let in mlajše se priporoča zdravljenje z zdravilom Amoksiklav v obliki suspenzije.

Kliničnih podatkov o odmerkih oblik zdravila Amoksiklav 4:1, večjih kot 40 mg/10 mg/kg na dan pri otrocih, mlajših od 2 let, ni.

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara ledvic

Prilagoditve odmerka temeljijo na največji priporočeni koncentraciji amoksicilina. Bolniki z očistkom kreatinina (CrCl) nad 0,5 ml/s (30 ml/min) ne potrebujejo prilagoditve odmerka.

Odrasli in otroci ≥ 40 kg

CrCl: 0,17 – 0,5 ml/s (10 – 30 ml/min)	500 mg/125 mg dvakrat na dan
---	------------------------------

CrCl < 0,17 ml/s (10 ml/min)	500 mg/125 mg enkrat na dan
Hemodializa	500 mg/125 mg vsakih 24 ur in en dodaten odmerek 500 mg/125 mg med dializo, kar je treba ponoviti na koncu dialize (ker se zmanjša tako koncentracija amoksicilina kot klavulanske kisline)

Otroci < 40 kg

CrCl: 0,17 – 0,5 ml/s (10 – 30 ml/min)	15 mg/3,75 mg/kg dvakrat na dan (največ 500/125 mg dvakrat na dan)
CrCl < 0,17 ml/s (10 ml/min)	15 mg/3,75 mg/kg kot enkraten dnevni odmerek (največ 500/125 mg)
Hemodializa	15 mg/3,75 mg/kg na dan kot enkraten dnevni odmerek Pred hemodializo je treba uporabiti dodaten odmerek 15 mg/3,75 mg/kg. Za zagotovitev obnove koncentracije zdravila v obtoku, je treba po hemodializi uporabiti dodaten odmerek 15 mg/3,75 mg/kg.

Okvara jeter

Zdravilo je treba odmerjati previdno in v rednih presledkih je treba kontrolirati delovanje jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Amoksiklav filmsko obložene tablete je namenjeno za peroralno uporabo.

Zdravilo je treba vzeti na začetku obroka, da se zmanjša možnost gastrointestinalne intolerance.

Zdravljenje je mogoče začeti parenteralno v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za i.v. obliko in ga nadaljevati s peroralno obliko.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini, kateri koli penicilin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Anamneza hude takojšnje preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaksije) na kakšno drugo betalaktamsko zdravilo (npr. cefalosporin, karbapenem ali monobaktam).

Anamneza zlatenice/okvare jeter zaradi amoksicilina/klavulanske kisline (glejte poglavje 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uvedbo zdravljenja z amoksicilinom/klavulansko kislino je treba natančno poizvedeti glede predhodnih preobčutljivostnih reakcij na peniciline, cefalosporine ali druge betalaktame (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Pri bolnikih, zdravljenih s penicilini, so bile opisane resne in občasno smrtne preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktoidnimi in hudimi kožnimi neželenimi

učinki). Preobčutljivostne reakcije lahko napredujejo tudi v Kounisov sindrom, resno alergijsko reakcijo, ki lahko povzroči miokardni infarkt (glejte poglavje 4.8). Te reakcije so verjetnejše pri osebah z anamnezo preobčutljivosti za penicilin in pri atopičnih posameznikih. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje z amoksicilinom/klavulansko kislino prekiniti in uvesti ustrezno drugo zdravljenje.

O sindromu enterokolitisa, povzročenega z zdravili (DIES - *Drug-induced enterocolitis syndrome*), so poročali predvsem pri otrocih, ki so prejeli amoksicilin/klavulanat (glejte poglavje 4.8). DIES je alergijska reakcija z vodilnim simptomom dolgotrajnega bruhanja (1-4 ure po zaužitju) brez alergijskih kožnih ali dihalnih simptomov. Nadaljnji simptomi lahko vključujejo bolečine v trebuhu, drisko, hipotenzijo ali levkocitozo z nevtrofilijo. Obstajajo hudi primeri, vključno z napredovanjem do šoka.

Če je okužba dokazano posledica organizma/organizmov, občutljivih za amoksicilin, pride v poštev prehod z amoksicilina/klavulanske kisline na amoksicilin v skladu z uradnimi smernicami.

Ta oblika zdravila Amoksiklav ni primerna za uporabo tam, kjer obstaja veliko tveganje, da imajo domnevni patogeni odpornost proti betalaktamskim zdravilom, ki ni posledica betalaktamaz, dovzetnih za zavrtje s klavulansko kislino. Te oblike se ne sme uporabljati za zdravljenje okužb s *S. pneumoniae*, odpornimi proti penicilinu.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in bolnikih, ki prejema velike odmerke zdravila Amoksiklav, se lahko pojavijo konvulzije (glejte poglavje 4.8).

Uporabi amoksicilina/klavulanske kisline se je treba izogniti v primeru suma na infekcijsko mononukleozo, ker je bila uporaba amoksicilina pri tej bolezni povezana s pojavom morbiliformnega izpuščaja.

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

Dolgotrajna uporaba lahko občasno povzroči razrast neobčutljivih organizmov.

Če se na začetku zdravljenja pojavi generaliziran eritem z zvišano telesno temperaturo in pustulami, je to lahko simptom akutne generalizirane eksantematozne pustuloze (AGEP) (glejte poglavje 4.8). Ta reakcija zahteva prenehanje uporabe zdravila Amoksiklav in pomeni kontraindikacijo za vsako poznejšo uporabo amoksicilina.

Amoksicilin/klavulansko kislino je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znaki okvare jeter (glejte poglavje 4.2).

Jetrni dogodki so bili opisani predvsem pri moških in starejših bolnikih in so morda povezani z dolgotrajnim zdravljenjem. Zelo redko so bili ti dogodki opisani pri otrocih. V vseh populacijah se znaki in simptomi po navadi pojavijo med zdravljenjem ali kmalu po njem, včasih pa se razvijejo šele več tednov po prenehanju zdravljenja. Po navadi so reverzibilni. Jetrni dogodki so lahko hudi in v izredno redkih okoliščinah so bili opisani smrtni primeri. Ti so se skoraj vedno pojavili pri bolnikih z resno osnovno

boleznijo ali bolnikih, ki so sočasno jemali zdravila, za katera je znano, da lahko vplivajo na jetra (glejte poglavje 4.8).

Z antibiotikom povezani kolitis je opisan pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih, vključno z amoksicilinom, in lahko sega od blagega do smrtno nevarnega (glejte poglavje 4.8). Zato je na to diagnozo treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo ali po uporabi katerega koli antibiotika dobijo drisko. Če se pojavi z antibiotikom povezani kolitis, je treba uporabo amoksicilina/klavulanske kisline nemudoma končati, se posvetovati z zdravnikom in uvesti ustrezno zdravljenje. Antiperistaltična zdravila so v takšnem primeru kontraindicirana.

Med dolgotrajnim zdravljenjem je priporočljivo redno preverjati delovanje organskih sistemov, vključno z ledvicami, jetri in hematopetskim sistemom.

Pri bolnikih, ki so prejeli amoksicilin/klavulansko kislino, je bilo v redkih primerih opisano podaljšanje protrombinskega časa. Med sočasno uporabo antikoagulantov so potrebne ustrezne kontrole. Za vzdrževanje želene stopnje antikoagulacije je lahko potrebna prilagoditev odmerka peroralnih antikoagulantov (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

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

Pri bolnikih z manjšim izločanjem urina so v redkih primerih opazili kristalurijo (vključno z akutno ledvično poškodbo), predvsem med parenteralnim zdravljenjem. Med uporabo velikih odmerkov amoksicilina je priporočljivo vzdrževati ustrezen vnos tekočin in izločanje urina, da bi zmanjšali možnost amoksicilinske kristalurije. Pri bolnikih z urinskim katetrom je treba prehodnost katetra redno preverjati (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Med zdravljenjem z amoksicilinom je treba za testiranje glukoze v urinu uporabiti encimske metode z glukoza-oksidado, kajti med uporabo neencimskih metod se lahko pojavijo lažno pozitivni rezultati.

Prisotnost klavulanske kisline v zdravilu Amoksiklav lahko izzove nespecifično vezavo IgG in albumina na eritrocitno membrano in povzroči lažno pozitiven Coombsov test.

Opisani so pozitivni izvidi EIA-testa Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* pri bolnikih, ki so prejeli amoksicilin/klavulansko kislino, za katere se je pozneje izkazalo, da niso okuženi z *Aspergillusom*. Pri EIA-testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* so opisane navzkrižne reakcije z neaspergilusnimi polisaharidi in polifuranozami. Zato je treba pozitivne izvide pri bolnikih, ki prejema amoksicilin/klavulansko kislino, tolmačiti previdno in jih potrditi z drugimi diagnostičnimi metodami.

Zdravilo Amoksiklav vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulansi

Peroralni antikoagulansi in penicilinski antibiotiki so bili v praksi široko uporabljani, ne da bi bila zabeležena kakšna medsebojna delovanja. Vendar so v literaturi opisani primeri povečanja internacionalnega normaliziranega razmerja pri bolnikih, ki so jemali acenokumarol ali varfarin, in so prejeli ciklus amoksicilina. Če je potrebna sočasna uporaba, je treba protrombinski čas in internacionalno normalizirano razmerje natančno kontrolirati, ko se amoksicilin začne uporabljati in ko se njegova uporaba konča. Poleg tega so lahko potrebne prilagoditve odmerka peroralnih antikoagulantov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Metotreksat

Penicilini lahko zmanjšajo izločanje metotreksata, kar lahko povzroči povečanje toksičnosti.

Probenecid

Sočasne uporabe probenecida se ne priporoča. Probenecid zmanjša ledvično tubulno sekrecijo amoksicilina. Sočasna uporaba probenecida lahko povzroči povečanje in podaljšanje koncentracije amoksicilina v krvi.

Mofetilmikofenolat

Pri bolnikih, ki so prejeli mofetilmikofenolat, je bilo po začetku peroralnega zdravljenja s kombinacijo amoksicilina in klavulanske kisline opisano znižanje koncentracije aktivnega presnovka - mikofenolne kisline (MPA - mycophenolic acid) pred odmerkom, za približno 50 %. Možno je, da sprememba koncentracije pred odmerkom ne odraža natančno sprememb v celotni izpostavljenosti MPA. Zato običajno ni potrebno prilagajati odmerka mofetilmikofenolata, saj ni kliničnih dokazov o disfunkciji presadka. Kljub vsemu, pa je potrebno med in po zdravljenju z antibiotiki zagotoviti skrbno klinično spremljanje bolnika.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Maloštevni podatki o uporabi amoksicilina/klavulanske kisline med nosečnostjo pri človeku ne kažejo povečanega tveganja prirojenih malformacij. V eni sami študiji pri ženskah s predčasnim, prezgodnjim pretrganjem plodove ovojnice je bilo opisano, da je lahko profilaktično zdravljenje z amoksicilinom/klavulansko kislino povezano z večjim tveganjem nekrotizirajočega enterokolitisa pri novorojenčkih. Uporabi med nosečnostjo se je treba izogibati, razen če zdravnik presodi, da je nujna.

Dojenje

Obe učinkovini se izločata v materino mleko (o vplivih klavulanske kisline na dojenega otroka ni znanega nič). Zato se pri dojenem otroku lahko pojavita driska in glivična okužba sluznic; zaradi tega je dojenje morda treba prekiniti. Upoštevati je potrebno možnost pojava preobčutljivosti. Amoksicilin/klavulansko kislino naj bi med obdobjem dojenja uporabili šele, ko lečeči zdravnik oceni korist in tveganje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. alergijske reakcije, omotica, konvulzije), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje opisani neželeni učinki so driska, navzea in bruhanje.

Spodaj so naštetih neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah in med obdobjem postmarketinškega nadzora zdravila, ki vsebuje amoksisicilin/klavulansko kislino, razvrščeni po organskih sistemih MedDRA.

Za razvrstitev pojavljanja neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi:

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 ($< 1/10.000$)

Neznano (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Infekcijske in parazitske bolezni	
mukokutana glivična okužba	pogosti
razrast neobčutljivih organizmov	neznano
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
reverzibilna levkopenija (vključno z nevtropenijo)	redki
trombocitopenija	redki
reverzibilna agranulocitoza	neznano
hemolitična anemija	neznano
podaljšanje časa krvavitve in protrombinskega časa ¹	neznano
Bolezni imunskega sistema ¹⁰	
angionevrotični edem	neznano
anafilaksija	neznano
serumski boleznin podoben sindrom	neznano
preobčutljivostni vaskulitis	neznano
Bolezni živčevja	
omotica	občasni
glavobol	občasni
reverzibilna hiperaktivnost	neznano
konvulzije ²	neznano
aseptični meningitis	neznano
Srčne bolezni	

Kounisov sindrom	neznano
<u>Bolezni prebavil</u>	
driska	zelo pogosti
navzea ³	pogosti
bruhanje	pogosti
prebavne motnje	občasni
kolitis, povezan z antibiotikom ⁴	neznano
črn, "dlakav" jezik	neznano
sindrom enterokolitisa, povzročenega z zdravili	neznano
akutni pankreatitis	neznano
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>	
zvišanje AST in/ali ALT ⁵	občasni
hepatitis ⁶	neznano
holestatska zlatenica ⁶	neznano
<u>Bolezni kože in podkožja</u> ⁷	
izpuščaj na koži	občasni
srbenje	občasni
urtikarija	občasni
multiformni eritem	redki
Stevens-Johnsonov sindrom	neznano
toksična epidermalna nekroliza	neznano
bulozni eksfoliativni dermatitis	neznano
akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) ⁹	neznano
reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)	neznano
linearna bolezen IgA	neznano
<u>Bolezni sečil</u>	
intersticijski nefritis	neznano
kristalurija ⁸ (vključno z akutno ledvično poškodbo)	neznano
¹ Glejte poglavje 4.4. ² Glejte poglavje 4.4. ³ Navzea je pogostejša med uporabo velikih peroralnih odmerkov. Če se pojavijo reakcije na prebavilih, jih je mogoče zmanjšati z jemanjem amoksicilina/klavulanske kisline na začetku obroka. ⁴ Vključno s psevdomembranskim kolitisom in hemoragičnim kolitisom (glejte poglavje 4.4). ⁵ Pri bolnikih, zdravljenih z betalaktamskimi antibiotiki, so zabeležili zmerno zvišanje AST in/ali ALT, toda pomen teh izsledkov ni znan. ⁶ Ti dogodki so bili zabeleženi z drugimi penicilini in cefalosporini (glejte poglavje 4.4). ⁷ Če se pojavi preobčutljivostna dermatitična reakcija, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4). ⁸ Glejte poglavje 4.9. ⁹ Glejte poglavje 4.4.	

¹⁰ Glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki prevelikega odmerjanja

Opazni so lahko gastrointestinalni simptomi in moteno ravnovesje tekočine in elektrolitov. Opažali so amoksicilinsko kristalurijo, ki je v nekaterih primerih povzročila odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in bolnikih, ki prejemajo velike odmerke zdravila Amoksiklav, se lahko pojavijo konvulzije.

Opisana je precipitacija amoksicilina v urinskih katetrih, predvsem po intravenski uporabi velikih odmerkov. Redno je treba preverjati prehodnost katetra (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje zastrupitve

Prebavne simptome je mogoče zdraviti simptomatsko; pozornost je treba nameniti ravnovesju vode in elektrolitov.

Amoksicilin/klavulansko kislino je mogoče iz obtoka odstraniti s hemodializo.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, betalaktamski antibiotiki, penicilini, kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta. Oznaka ATC: J01CR02

Mehanizem delovanja

Amoksicilin je polsintetski penicilin (betalaktamski antibiotik), ki zavira enega ali več encimov (beljakovine, ki vežejo penicilin) v biosintezni poti bakterijskega peptidoglikana, ki je integralna sestavina zgradbe bakterijske celične stene. Zavrtje

sinteze peptidoglikana oslabi celično steno, temu pa po navadi sledi liza celice in smrt.

Amoksicilin je občutljiv za razgradnjo z betalaktamazami, ki jih proizvaja rezistentna bakterija, in zato spekter delovanja samega amoksicilina ne zajema organizmov, ki izdelujejo te encime.

Klavulanska kislina je betalaktam, po zgradbi podoben penicilinu. Inaktivira nekatere betalaktamaze in tako prepreči inaktivacijo amoksicilina. Klavulanska kislina sama nima klinično uporabnega protibakterijskega učinka.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Čas, ko koncentracija v serumu ostane nad minimalno inhibicijsko koncentracijo ($t > \text{MIK}$), velja kot glavna determinanta učinkovitosti amoksicilina.

Mehanizmi odpornosti

Glavna mehanizma odpornosti proti amoksicilinu/klavulanski kislini sta:

- inaktivacija s tistimi bakterijskimi betalaktamazami, ki jih ne zavre klavulanska kislina, vključno s skupinami B, C in D.
- sprememba penicilin-vezočih beljakovin (PBP), kar zmanjša afiniteto protibakterijskega zdravila za tarčo.

Nepermeabilnost bakterij ali mehanizmi efluksne črpalke lahko povzročijo odpornost bakterij ali pripomorejo k takšni odpornosti, zlasti pri gramnegativnih bakterijah.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti MIK za amoksicilin/klavulansko kislino sta navedeni v EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) verzija 13.1.

Organizem	MIK mejne vrednosti občutljivosti ($\mu\text{g/ml}$)	
	Občutljivi \leq	Odporni $>$
<i>Enterobacteriales</i> ¹ intravenska aplikacija	8 ²	8 ²
<i>Enterobacteriales</i> ¹ peroralna aplikacija za nekomplcirane okužbe urinarnega trakta	32 ²	32 ²
<i>Enterobacteriales</i> ¹ Peroralna aplikacija za okužbe, ki izvirajo iz urinarnega trakta	0,001 ²	8 ²
<i>Enterobacteriales</i> ¹ peroralna aplikacija pri drugih okužbah	(8) ^{2,3}	(8) ^{2,3}
<i>Staphylococcus</i> spp.	Opomba 4, 5, 6	Opomba 4, 5, 6
<i>Enterococcus</i> ⁷	4 ^{2, 8}	8 ^{2, 8}
Streptokoki skupin A, B, C in G ⁹	Opomba 10	Opomba 10
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁹ intravenska aplikacija	Opomba 11, 12	Opomba 11, 12
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁹ peroralna aplikacija	0,5 ²	1 ²
Streptokoki skupine <i>Viridans</i> ⁹	Opomba 13, 14	Opomba 13, 14
<i>Haemophilus influenzae</i> intravenska	2 ²	2 ²

aplikacija		
<i>Haemophilus influenzae</i> peroralna aplikacija	0,001 ²	2 ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁵	1 ²	1 ²
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	I.E.	I.E.
<i>Bacteroides spp.</i> ¹⁶	2 ²	2 ²
<i>Prevotella spp.</i>	Opomba 17, 18	Opomba 17, 18
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,5 ^{2,17}	0,5 ^{2, 17}
<i>Clostridium perfringens</i>	0,25 ^{2,17}	0,25 ^{2,17}
<i>Cutibacterium acnes</i>	Opomba 17,18	Opomba 17,18
<i>Pasteurella spp.</i> ¹⁹	1 ²	1 ²
<i>Kingella kingae</i>	Opomba 20	Opomba 20
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	0,001 ²	8 ²
PK/PD (mejne vrednosti, ki niso vezane na vrsto)	2 ²	8 ²

- 1 Mejne vrednosti aminopenicilina pri enterokokih temeljijo na intravenskem dajanju. Za peroralno uporabo so mejne vrednosti pomembne samo za okužbe sečil.
- 2 Za namene preizkušanja občutljivosti je koncentracija klavulanske kisline fiksirana pri 2 mg/l.
- 3 Za interpretacijo podatkov zapisanih v oklepajih sledite navodilom na <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments>
- 4 Večina *S. aureus* izdeluje penicilinazo in nekateri so odporni proti meticilinu. Zaradi obeh mehanizmov so odporni na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin in tikarcilin. Izolate občutljive za benzilpenicilin in cefoksitin se lahko poroča kot občutljive za vse peniciline. Izolate, ki so odporni proti benzilpenicilinu, a občutljivi za cefoksitin, so občutljivi za kombinacije beta-laktamov z zaviralci betalaktamaze in izoksazolilpeniciline (oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin in flukloksacilin) ter nafcilina. Če dajemo učinkovine peroralno, moramo zagotoviti zadovoljivo koncentracijo na mestu okužbe. Izolati, ki so odporni proti cefoksitinu so odporni proti vsem penicilinom.
- 5 Večina stafilokokov izdeluje penicilinazo in nekateri so odporni proti meticilinu. Zaradi obeh mehanizmov so odporni na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin in tikarcilin. Nobena trenutno razpoložljiva metoda ne more zanesljivo odkriti proizvodnje penicilinaze pri vseh vrstah stafilokokov, vendar je odpornost proti meticilinu mogoče odkriti s cefoksitinom, kot je opisano.
- 6 *S. saprophyticus* občutljivi na ampicilin so mecA-negativni in občutljivi za ampicilin, amoksicilin in piperacilin (brez ali z zaviralcem betalaktamaze).
- 7 Mejne vrednosti aminopenicilina pri enterokokih temeljijo na intravenskem dajanju. Za peroralno uporabo so mejne vrednosti pomembne samo za okužbe sečil.
- 8 Pri *E. faecalis* je pričakovana fenotip občutljivost za ampicilin, amoksicilin in piperacilin (z in brez zaviralca beta-laktamaze), medtem ko je pri *E. faecium* odpornost pogosta. Izolati, odporni proti ampicilinu, so lahko odporni proti ampicilinu, amoksicilinu in piperacilinu (z inhibitorjem ali brez njega). Za *E. faecalis*, ki je testiran na odpornost proti ampicilinu z disk difuzijsko metodo, je potrebna potrditev s testom MIK.
- 9 Dodatek zaviralca betalaktamaze ne prinaša klinične koristi.
- 10 Občutljivost streptokokov skupin A, B, C in G za peniciline je sklepana na podlagi občutljivosti za benzilpenicilin (indikacije, ki niso meningitis), z izjemo fenoksimetilpenicilina in izoksazolilpenicilinov za streptokoke skupine B, za katere velja, da je zdravljenje s katero koli od teh učinkovin neustrezno.

- ¹¹ Za izključitev mehanizmov betalaktamske odpornosti se uporabi presejalna disk difuzijska metoda z oksacilinom 1 mikrogram ali test MIK za benzilpenicilin. Ko je test negativen (premer cone oksacilina $\geq 0,20$ mm ali MIK benzilpenicilina $\leq 0,06$ mg/l), se lahko vse betalaktamske učinkovine, za katere so na voljo klinične mejne vrednosti, vključno s tistimi z »Opomba«, poroča kot občutljive brez nadaljnega testiranja, razen za cefaklor, o katerem je treba poročati kot o »občutljivem, povečani izpostavljenosti« (I). Če je test oksaciklina pozitiven (premer cone < 20 mm ali MI benzilpenicilina $> 0,06$ mg/L), se poroča, da je sev kot odporen proti benzilpenicilinu (za indikacijo meningitis) in odporen proti fenoksimetilpenicilinu (za vse indikacije). Za benzilpenicilin (indikacije, ki niso meningitis) izvedite in interpretirajte MIK glede na mejne vrednosti občutljivosti.
- ¹² Občutljivost (indikacije, ki niso meningitis) je sklepana na podlagi ampicilina.
- ¹³ Benzilpenicilin (metoda MIK ali disk difuzija) se lahko uporablja za presejanje odpornosti proti betalaktamom pri streptokokih skupine viridans. Za izolate, ki so kategorizirani kot negativni na testu, je mogoče poročati, da so občutljivi za betalaktamske učinkovine, za katere so navedene klinične mejne vrednosti (vključno s tistimi z »Opomba«). Izolate, ki so kategorizirani kot pozitivni na preiskavo, je treba testirati glede občutljivosti za posamezne povzročitelje ali jih poročati kot odporne.
- ¹⁴ Za benzilpenicilin negativne izolate lahko na občutljivost sklepamo na podlagi benzilpenicilina ali ampicilina. Za izolate, pozitivne za benzilpenicilin, je občutljivost sklepana na podlagi ampicilina.
- ¹⁵ Večina *M. catarrhalis* proizvaja betalaktamazo, čeprav je proizvodnja betalaktamaze počasna in lahko daje šibek rezultat pri *in vitro* testiranju. Tiste, ki tvorijo betalaktamazo, je treba poročati kot odporne na peniciline in aminopeniciline brez zaviralcev.
- ¹⁶ Vrednosti za *Bacteroides spp.* veljajo tudi za *Parabacteroides spp.* in za *Phocaeicola dorei/vulgatus* (prej imenovan *Bacteroides dorei/vulgatus*). Aminopenicilini brez zaviralcev betalaktamaz so redko aktivni proti *Bacteroides spp.*, zato se je EUCAST vzdržal določanja mejnih vrednosti za ampicilin in amoksicilin brez zaviralcev.
- ¹⁷ Izolate, občutljive za benzilpenicilin, lahko brez nadaljnega testiranja poročamo kot občutljive za vse betalaktamske učinkovine z mejnimi vrednostmi (vključno s tistimi z »Opomba«). Izolate, odporne proti benzilpenicilinu, je treba testirati glede občutljivosti za posamezne povzročitelje.
- ¹⁸ Pri zelo nizkih koncentracijah ampicilina, amoksicilina in piperacilina v kombinacijah z zaviralci je *in vitro* protimikrobna aktivnost fiksne koncentracije zaviralca (2 mg/l za klavulansko kislino in 4 mg/l za sulbaktam in tazobaktam) taka, da so dobljene artefaktično nizke vrednosti MIK. Zato ni mogoče podati mejnih vrednosti občutljivosti. To ne vpliva na metodo difuzije diska, kjer se koncentracija zaviralca zmanjšuje sorazmerno s koncentracijo učinkovine.
- ¹⁹ Mejne vrednosti temeljijo predvsem na podatkih za *Pasteurella multocida*, čeprav so bili vključeni nekateri podatki za druge vrste (*P. canis*, *P. dagmatis* in *P. aerogenes*).
- ²⁰ Intrinzična aktivnost klavulanske kisline pri *K. kingae* je takšna, da organizem zavre 2 mg/l klavulanske kisline. Zato mejnih vrednosti občutljivosti za amoksicilin-klavulansko kislino ni mogoče podati.

I.E. Ni zadostnih dokazov, da je organizem ali njegova skupina dobra tarča za zdravljenje z antibiotično učinkovino.

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje zemljepisno in v času, zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Po potrebi je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila, vsaj pri nekaterih vrstah okužb, vprašljiva.

<u>Pogosto občutljive vrste</u>
Aerobni grampozitivni mikroorganizmi <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin) £ <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> in drugi betahemolitični streptokoki Skupina <i>Streptococcus viridans</i>
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobni mikroorganizmi <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost</u>
Aerobni grampozitivni mikroorganizmi <i>Enterococcus faecium</i> \$
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Inherentno odporni organizmi</u>
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>
Drugi mikroorganizmi <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i>

*Coxiella burnetti**Mycoplasma pneumoniae*

§ Naravna srednja občutljivost brez mehanizma pridobljene odpornosti.

£ Vsi stafilokoki, odporni proti meticilinu, so odporni proti amoksicilinu/klavulanski kislini.

¹ S to obliko amoksicilina/klavulanske kisline se ne sme zdraviti okužbe s *Streptococcus pneumoniae*, odpornimi proti penicilinu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).² V nekaterih državah EU so bili sevi z zmanjšano občutljivostjo opisani s pogostnostjo nad 10 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Učinkovini amoksicilin in klavulanska kislina sta v vodni raztopini pri fiziološkem pH povsem disociirani. Obe učinkovini se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbirata. Po peroralni uporabi je biološka uporabnost amoksicilina in klavulanske kisline približno 70 %. Plazemska profila obeh učinkovin sta podobna in čas do največje koncentracije v plazmi (t_{max}) je v obeh primerih približno eno uro.

Spodaj so predstavljeni farmakokinetični rezultati študije, v kateri so amoksicilin/klavulansko kislino (tablete 500 mg/125 mg trikrat dnevno) na tešče uporabili v skupinah zdravih prostovoljcev.

Povprečne vrednosti (\pm SD) farmakokinetičnih parametrov					
Uporabljena učinkovina	Odmerek	C_{max}	t_{max}^*	AUC (0-24 h)	$t_{1/2}$
	(mg)	(mikrogram/ml)	(h)	((mikrogram.h)/ml)	(h)
amoksicilin					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 \pm 2,26	1,50 (1,0-2,5)	53,52 \pm 8,87	1,15 \pm 0,20
klavulanska kislina					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 \pm 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 \pm 3,86	0,98 \pm 0,12
AMX – amoksicilin, CA – klavulanska kislina					
* Mediana (razpon)					

Koncentraciji amoksicilina in klavulanske kisline v serumu, doseženi s kombinacijo amoksicilina/klavulanske kisline, sta podobni kot po peroralni uporabi enakih odmerkov samega amoksicilina ali same klavulanske kisline.

Porazdelitev

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

Po intravenski uporabi so našli amoksicilin in klavulansko kislino v žolčniku, trebušnem tkivu, koži, maščevju, mišicah, sinovialni tekočini, peritonealni tekočini, žolču in gnoju. Amoksicilin se ne porazdeli ustrezno v cerebrospinalno tekočino.

Študije na živalih v tkivih niso pokazale znakov bistvenega zadrževanja snovi, nastalih iz katere koli od obeh učinkovin. Tako kot večino penicilinov je tudi amoksisicilin mogoče najti v materinem mleku.

Prav tako je mogoče v materinem mleku najti sledi klavulanske kisline (glejte poglavje 4.6).

Ugotovljeno je, da tako amoksisicilin kot klavulanska kislina prehajata skozi placentno pregrado (glejte poglavje 4.6).

Biotransformacija

Amoksisicilin se delno izloči z urinom kot neaktivna penicilojska kislina v količinah, ki ustrezajo od 10 do 25 % začetnega odmerka. Klavulanska kislina se pri človeku v veliki meri presnovi in se izloči z urinom in blatom ter kot ogljikov dioksid v izdihanem zraku.

Izločanje

Glavna pot izločanja amoksisicilina je skozi ledvice, klavulanska kislina pa se izloči tako z ledvičnimi kot neledvičnimi mehanizmi.

Amoksisicilin/klavulanska kislina ima pri zdravih osebah povprečen eliminacijski razpolovni čas približno eno uro in povprečen celotni očistek približno 25 l/uro. Približno 60 do 70 % amoksisicilina in približno 40 do 65 % klavulanske kisline se izločita nespremenjena z urinom v prvih 6 urah po uporabi ene same tablete Amoksiklav 250 mg/125 mg ali 500 mg/125 mg. Različne študije so ugotovile, da se v 24 urah z urinom izloči od 50 do 85 % amoksisicilina in od 27 do 60 % klavulanske kisline. V primeru klavulanske kisline se največja količina zdravila izloči v prvih 2 urah po uporabi.

Sočasna uporaba probenecida upočasni izločanje amoksisicilina, ne pa tudi ledvičnega izločanja klavulanske kisline (glejte poglavje 4.5).

Starost

Eliminacijski razpolovni čas amoksisicilina je podoben pri otrocih od približno 3 mesecev do 2 let starosti, starejših otrocih in odraslih. Pri zelo mladih otrocih (vključno z nedonošenimi novorojenčki) v prvem tednu življenja interval uporabe zaradi nezrelosti ledvične poti izločanja ne sme presegati dajanja dvakrat na dan. Ker je verjetnost zmanjšane delovanja ledvic pri starejših bolnikih večja, jim je treba odmerek določiti previdno, koristno pa je tudi nadziranje delovanja ledvic.

Spol

Po peroralni uporabi amoksisicilina/klavulanske kisline pri zdravih preiskovancih in preiskovankah spol ne vpliva pomembno na farmakokinetiko amoksisicilina ali klavulanske kisline.

Okvara ledvic

Celotni serumski očistek amoksisicilina/klavulanske kisline se zmanjšuje sorazmerno z zmanjševanjem delovanja ledvic. Zmanjšanje očistka zdravila je izrazitejše pri amoksisicilinu kot pri klavulanski kislini, ker se večji delež amoksisicilina izloči skozi ledvice. Odmerki pri okvari ledvic morajo biti torej takšni, da preprečijo nepotrebno

kopičenje amoksicilina, a obenem ohranijo ustrezno koncentracijo klavulanske kisline (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter mora biti previdno in delovanje jeter je treba redno kontrolirati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov amoksicilina/klavulanske kisline pri psih so pokazale draženje želodca, bruhanje in spremenjeno barvo jezika.

Študij kancerogenosti z zdravilom, ki vsebuje amoksicilin/klavulansko kislino oziroma z njegovima učinkovinama, niso izvedli.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro: brezvodni koloidni silicijev dioksid, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza

Obloga: hipromeloza, etilceluloza, cetilalkohol, natrijev lavrilsulfat, trietilcitrat, smukec, titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnjini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Dvojni trak ali pretisni omoti (Alu/Alu folija) v škatli z 10 filmsko obloženimi tabletami (2 x 5), s 14 filmsko obloženimi tabletami (2 x 7) ali z 20 filmsko obloženimi tabletami (4 x 5).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8 ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00179/001-002, 004, 023-025.

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.7.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 16.3.2009

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 11. 2023