

## **1. IME ZDRAVILA**

Afreloxa 875 mg/125 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 875 mg amoksicilina v obliki amoksicilin trihidrata in 125 mg klavulanske kisline v obliki kalijevega klavulanata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta

Afreloxa 875 mg/125 mg tablete so bele filmsko obložene tablete v obliki kapsul z odtisnjeno črko 'A' na eni strani in številkama '6' in '5' na drugi strani, med katerima je razdelilna zarez.

Razdelilna zarez je namenjena delitvi tablet za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

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

- akutni bakterijski sinuzitis (ustrezno diagnosticiran)
- akutno vnetje srednjega ušesa
- akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa (ustrezno diagnosticirano)
- pljučnica, dobljena v domačem okolju
- cistitis
- pielonefritis
- okužbe kože in mehkih tkiv, zlasti celulitis, živalski ugrizi, hudi 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 amoksicilin/klavulanske kisline, razen kjer so navedeni kot vsebnost posameznih učinkovin.

Pri izbiri odmerka amoksicilin/klavulanske kisline 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 amoksicilin/klavulanske kisline (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 amoksicilin/klavulanske kisline uporabljena, kot je priporočeno spodaj, zagotavlja odraslim in otrokom s telesno maso  $\geq 40$  kg celoten dnevni odmerek 1750 mg amoksicilina in 250 mg klavulanske kisline, če uporabimo dva dnevna odmerka in 2625 mg amoksicilina in 375 mg klavulanske kisline, če uporabimo tri dnevne odmerke. Če je ta oblika amoksicilin/klavulanske kisline uporabljena, kot je priporočeno spodaj, zagotavlja otrokom s telesno maso  $< 40$  kg največji dnevni odmerek 1000-2800 mg amoksicilina in 143-400 mg klavulanske kisline. Če je potreben večji dnevni odmerek amoksicilina, je priporočljivo izbrati drugo obliko amoksicilin/klavulanske kisline, 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 $\geq 40$ kg

Priporočeni odmerki:

- standardni odmerek: (za vse indikacije) ena tablet zdravila Afreloxa 875 mg/125 mg dvakrat na dan.
- večji odmerek – (predvsem za okužbe, kot je vnetje srednjega ušesa, sinuzitis, okužbe spodnjih dihal in okužbe sečil): en tableta zdravila Afreloxa 875 mg/125 mg trikrat na dan.

#### Otroci $< 40$ kg

Otroke lahko zdravimo z zdravilom Afreloxa v obliki tablet ali amoksicilin/klavulanske kisline v obliki suspenzije (prašek za suspenzijo v steklenicah ali vrečkah).

Priporočeni odmerki:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dan do 45 mg/6,4 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih.
- do 70 mg/10 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih v primeru nekaterih okužb (kot je vnetje srednjega ušesa, sinuzitis in okužbe spodnjih dihal).

Kliničnih podatkov o odmerkih oblik zdravila Afreloxa v razmerju 7:1, večjih kot 45 mg/6,4 mg/kg na dan pri otrocih, mlajših od 2 let, ni.

Kliničnih podatkov o odmerkih oblik amoksicilin/klavulanske kisline v razmerju 7:1 pri otrocih mlajših od 2 let ni. Zato prilagoditev odmerka v tej populaciji ni možna.

#### Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

#### Okvara ledvic

Bolniki z očistkom kreatinina (CrCl) nad 30 ml/min ne potrebujejo prilagoditve odmerka.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 30 ml/min ni priporočljivo uporabljati amoksicilin/klavulanske kisline z razmerjem amoksicilina in klavulanske kisline 7:1, ker ni na voljo prilagoditev odmerka.

### 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 Afreloxa je za peroralno uporabo.

Zdravilo Afreloxa vzemite na začetku obroka, da boste zmanjšali možnost gastrointestinalne intoleranc in optimizirali absorpcijo amoksicilin/klavulanske kisline.

Zdravljenje je mogoče začeti parenteralno v skladu s povzetkom glavnih značilnosti amoksicilin/klavulanske kisline za i.v. obliko odmerjanja in ga nadaljevati s peroralno obliko.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilni učinkovini, katerikoli penicilin ali katerokoli 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 amoksicilin/klavulanske kisline (glejte poglavje 4.8).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

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

Pri bolnikih, zdravljenih s penicilini, so bile opisane resne in občasno smrtne preobčutljivostne (anafilaktoidne) reakcije. Te reakcije so verjetnejše pri osebah z anamnezo preobčutljivosti za penicilin in pri atopičnih posameznikih. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje z amoksicilin/klavulansko kislino prekiniti in uvesti ustrezno drugo zdravljenje.

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

Ta oblika amoksicilin/klavulanske kisline ni primerna za uporabo tam, kjer obstaja veliko tveganje, da imajo domnevni patogeni zmanjšano občutljivost ali odpornost proti betalaktamskim zdravilom, ki ni posledica beta-laktamaz, dovzetnih za zavrtje s klavulansko kislino. Ta oblika se ne sme uporabljati za zdravljenje penicilin rezistentne *S. pneumoniae*.

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

Uporabi amoksicilin/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 amoksisicilin/klavulanske kisline in pomeni kontraindikacijo za vsako poznejšo uporabo amoksisicilina.

Amoksisicilin/klavulansko kislino je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znaki okvare jeter (glejte poglavje 4.2, 4.3 in 4.8).

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, ki vsebujejo amoksisicilin 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 kateregakoli antibiotika dobijo drisko. Če se pojavi z antibiotikom povezani kolitis, je treba uporabo amoksisicilin/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 hematopoetskim sistemom.

Pri bolnikih, ki so dobivali amoksisicilin/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 poglavje 4.5 in 4.8).

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

Pri bolnikih z manjšim izločanjem urina so v redkih primerih opažali kristalurijsko, predvsem med parenteralnim zdravljenjem. Med uporabo velikih odmerkov amoksisicilina je priporočljivo vzdrževati ustrezen vnos tekočin in izločanje urina, da bi zmanjšali možnost amoksisicilinske kristalurijske. Pri bolnikih z urinskim katetrom je treba prehodnost katetra redno preverjati (glejte poglavje 4.9).

Med zdravljenjem z amoksisicilinom 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 amoksisicilin/klavulanski kislini 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 dobivali amoksisicilin/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 dobivajo amoksisicilin/klavulansko kislino, tolmačiti previdno in jih potrditi z drugimi diagnostičnimi metodami.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Peroralni antikoagulant

Peroralni antikoagulanti in penicilinski antibiotiki so bili v praksi široko uporabljeni, 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 dobili cikel 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 in tako lahko povečajo toksičnost.

#### Probenecid

Sočasna uporaba probenecida se ne priporoča. Probenecid zmanjša ledvično tubulno sekrecijo amoksicilina. Sočasna uporaba probenecida lahko povzroči povečanje in podaljšanje koncentracije amoksicilina v krvi, ne pa tudi klavulanske kisline.

#### Mycophenolate mofetil

Reductions in pre-dose (trough) MPA concentrations of about 50% have been reported in renal transplant recipients in the days immediately following commencement of amoxicillin plus clavulanic acid. This effect tended to diminish with continued amoxicillin plus clavulanic acid use and to cease within a few days of their discontinuation. The change in predose level may not accurately represent changes in overall MPA exposure. Therefore, a change in the dose of mycophenolate mofetil should not normally be necessary in the absence of clinical evidence of graft dysfunction. However, close clinical monitoring should be performed during the combination and shortly after antibiotic treatment.

### **4.6 Plodnost, 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 amoksicilin/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 amoksicilin/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 snovi se izločata v materinem mleku (o vplivih klavulanske kisline na dojenega otroka ni nič znanega). Zato se pri dojenem otroku lahko pojavita driska in glivična okužba sluznic; zaradi tega je treba dojenje prekiniti.

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 neželenih učinkov, zabeleženih v kliničnih študijah in med obdobjem postmarketinškega nadzora amoksicilin/klavulanske kisline, razvrščeni po organskih sistemih MedDRA.

Pogostnost neželenih učinkov je definirana kot: 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 ( $< 1/10.000$ ), neznane (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
mukokutana kandidoza	pogosti
razrast neobčutljivih organizmov	neznana
aseptični meningitis	neznana
<i>Bolezni krvi in limfatične ga sistema</i>	
reverzibilna levkopenija (vključno z nevtropenijo)	redki
trombocitopenija	redki
reverzibilna agranulocitoza	neznana
hemolitična anemija	neznana
podaljšanje časa krvavitve in protrombinskega časa <sup>1</sup>	neznana
<i>Bolezni imunskega sistema<sup>10</sup></i>	
angionevrotični edem	neznana
anafilaksija	neznana
serumski boleznin podoben sindrom	neznana
preobčutljivostni vaskulitis	neznana
<i>Bolezni živčevja</i>	
omotica	občasni
glavobol	občasni
reverzibilna hiperaktivnost	neznana
konvulzije <sup>2</sup>	neznana
<i>Srčne bolezni</i>	
Kounisov sindrom	neznana
<i>Bolezni prebavil</i>	
driska	zelo pogosti
navzea <sup>3</sup>	pogosti
bruhanje	pogosti
prebavne motnje	občasni
z antibiotikom povezani kolitis <sup>4</sup>	neznana
črn "dlakav" jezik	neznana
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
zvišanje AST in/ali ALT <sup>5</sup>	občasni
hepatitis <sup>6</sup>	neznana
holestatska zlatenica <sup>6</sup>	neznana
holangitis	neznana
<i>Bolezni kože in podkožja<sup>7</sup></i>	
izpuščaj na koži	občasni
srbenje	občasni
urtikarija	občasni

multiformni eritem	redki
Stevens-Johnsonov sindrom	neznana
toksična epidermalna nekroliza	neznana
bulozni ekfoliativni dermatitis	neznana
akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) <sup>9</sup>	neznana
<i>Bolezni sečil</i>	
intersticijski nefritis	neznana
kristalurijs <sup>8</sup>	neznana
<sup>1</sup> Glejte poglavje 4.4. <sup>2</sup> Glejte poglavje 4.4. <sup>3</sup> Navzea je pogostejša med uporabo velikih peroralnih odmerkov. Če se pojavijo reakcije na prebavilih, jih je mogoče zmanjšati z jemanjem amoksicilin/klavulanske kisline na začetku obroka. <sup>4</sup> Vključno s psevdomembranskim kolitisom in hemoragičnim kolitisom (glejte poglavje 4.4). <sup>5</sup> Pri bolnikih, zdravljenih z betalaktamskimi antibiotiki, so zabeležili zmerno zvišanje AST in/ali ALT, toda pomen teh izsledkov ni znan. <sup>6</sup> Ti dogodki so bili zabeleženi z drugimi penicilini in cefalosporini (glejte poglavje 4.4). <sup>7</sup> Če se pojavi preobčutljivostna dermatitična reakcija, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4). <sup>8</sup> Glejte poglavje 4.9 <sup>9</sup> Glejte poglavje 4.4 <sup>10</sup> Glejte poglavji 4.3 in 4.4	

#### **Poročanje o 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

##### *Simptomi in znaki prevelikega odmerjanja*

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

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in bolnikih, ki dobivajo velike odmerke, 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 zastupitve*

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: kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta. Oznaka ATC: J01CR02

#### Način delovanja

Amoksisicilin 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 po navadi sledi liza celice in smrt.

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

Klavulanska kislina je betalaktam, po zgradbi podoben penicilinu. Inaktivira nekatere betalaktamaze in tako prepreči inaktivacijo amoksisicilina. 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 amoksisicilina.

#### Mehanizmi odpornosti

Glavna mehanizma odpornosti proti amoksisicilin/klavulanski kislini sta:

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

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

#### Mejne vrednosti

MIK (minimalna inhibitorna koncentracija) za amoksisicilin/klavulansko kislino je določil Evropski odbor za testiranje protimikrobne občutljivosti (EUCAST).

Organizem	Mejne vrednosti občutljivosti (g/ml)		
	Občutljivi	Srednje občutljivi	Odporni
<i>Haemophilus influenza</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Koagulaza-negativni stafilokoki	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1–2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Gram negativni anaerobi <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Gram pozitivni anaerobi <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8



<sup>1</sup>Navedene vrednosti so za koncentracije amoksicilina. Za namene preizkušanja občutljivosti je koncentracija klavulanske kisline fiksirana pri 2 mg/l.

<sup>2</sup>Navedene vrednosti so za koncentracije oksacilina.

<sup>3</sup>Mejne vrednosti v preglednici temeljijo na mejnih vrednostih za ampicilin.

<sup>4</sup>Mejna vrednost odpornosti  $R > 8$  mg/l zagotavlja, da so vsi izolati s tem mehanizmom odpornosti prijavljeni kot odporni.

<sup>5</sup>Mejne vrednosti v preglednici temeljijo na mejnih vrednostih za benzilpenicilin.

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.

Pogosto občutljive vrste
Aerobni Gram pozitivni mikroorganizmi <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin) <sup>‡</sup> Koagulaza-negativni stafilokoki (občutljivi za meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> in drugi betahemolitični streptokoki Skupina <i>Streptococcus viridans</i>
Aerobni Gram negativni mikroorganizmi <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobni mikroorganizmi <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost
Aerobni Gram pozitivni mikroorganizmi <i>Enterococcus faecium</i> <sup>§</sup>
Aerobni Gram negativni mikroorganizmi <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Inherentno odporni organizmi

Aerobni Gram negativni mikroorganizmi

*Acinetobacter* sp.

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter* sp.

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas* sp.

*Serratia* sp.

*Stenotrophomonas maltophilia*

Drugi mikroorganizmi

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetti*

*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup> Naravna srednja občutljivost brez mehanizma pridobljene odpornosti.

<sup>£</sup> Vsi stafilokoki, odporni proti meticilinu, so odporni proti amoksicilin/klavulanski kislini.

<sup>1</sup>S to obliko amoksicilin/klavulanske kisline se ne sme zdraviti *Streptococcus pneumoniae*, odpornih proti penicilinu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

<sup>2</sup>V nekaterih državah EU so bili sevi z zmanjšano občutljivostjo opisani s pogostnostjo nad 10 %.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Amoksicilin in klavulanska kislina sta v vodni raztopini pri fiziološkem pH povsem disociirana. Obe učinkovini se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbirata. Absorpcija amoksicilin/klavulanske kisline je optimalna, če sta uporabljena na začetku obroka. 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 (875 mg/125 mg tablete dvakrat dnevno) na tešče uporabili v skupinah zdravih prostovoljcev.

Povprečne vrednosti ( $\pm$ SD) farmakokinetičnih parametrov					
Uporabljeno zdravilo	Odmerek	C	$t_{max}^*$	AUC (0-24 h)	t 1/2
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
amoksicilin					
AMX/CA 875 mg/125mg	875	11.64 $\pm$	1.50 (1.0-2.5)	53.52 $\pm$ 12.31	1.19 $\pm$ 0.21
klavulanska kislina					
AMX/CA 875 mg/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 (razpon)					

Koncentraciji amoksicilina in klavulanske kisline v serumu, doseženi z amoksicilin/klavulansko kislino, 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 vezanih 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 katerekoli od obeh učinkovin. Tako kot večino penicilinov je tudi amoksicilin mogoče najti v materinem mleku. Prav tako je mogoče v materinem mleku najti sledi klavulanske kisline (glejte poglavje 4.6).

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

### Biotransformacija

Amoksicilin se delno izloči v urinu 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 v urinu in blatu ter kot ogljikov dioksid, v izdihanem zraku.

### Izločanje

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

Amoksicilin/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 % amoksicilina in približno 40 do 65 % klavulanske kisline se izloči nespremenjenih v urinu v prvih 6 urah po uporabi ene tablete amoksicilina/klavulanske kisline 250 mg/125 mg ali 500 mg/125 mg. Različne študije so ugotovile, da se v 24 urah v urinu izloči od 50 do 85 % amoksicilina 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 amoksicilina, ne pa tudi ledvičnega izločanja klavulanske kisline (glejte poglavje 4.5).

### Starost

Eliminacijski razpolovni čas amoksicilina 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 amoksicilin/klavulanske kisline pri zdravih preiskovancih in preiskovankah spol ne vpliva pomembno na farmakokinetiko amoksicilina ali klavulanske kisline.

### Okvara ledvic

Celotni serumski očistek amoksicilin/klavulanske kisline se zmanjšuje sorazmerno z zmanjševanjem delovanja ledvic. Zmanjšanje očistka zdravila je izrazitejše pri amoksicilinu kot pri klavulanski kislini, ker se večji delež amoksicilina 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 kontrolirati v rednih intervalih.

### **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 amoksicilin/klavulanske kisline pri psih so pokazale draženje želodca, bruhanje in spremenjeno barvo jezika.

Študije kancerogenosti z amoksicilin/klavulansko kislino ali s posamezno učinkovino niso bile izvedene.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)  
koloidni silicijev dioksid  
magnezijeve soli maščobnih kislin (E470b)  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

#### Filmska obloga tablet:

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**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Tablete so pakirane v pretisnih omotih (Alu/Alu) in dvojnem traku (Al/Al) v kartonski škatli.

Zdravilo Afreloxa 875 mg/125 mg tablete tablete so na voljo v pretisnih omotih s pakiranjem po: 4/5/6/7/8/10/12/14/15/16/20/21/25/30/35/40/50/100/500 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda 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**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjordur  
Islandija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET**

H/15/01985/039-074

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 10.08.2015

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

04.12.2014