

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amoksicilin/klavulanska kislina Aurobindo 500 mg/125 mg filmsko obložene tablete
Amoksicilin/klavulanska kislina Aurobindo 875 mg/125 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Amoksicilin/klavulanska kislina Aurobindo 500 mg/125 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje amoksicilin trihidrat, kar ustreza 500 mg amoksicilina, in kalijev klavulanat, kar ustreza 125 mg klavulanske kisline.

Amoksicilin/klavulanska kislina Aurobindo 875 mg/125 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje amoksicilin trihidrat, kar ustreza 875 mg amoksicilina, in kalijev klavulanat, kar ustreza 125 mg klavulanske kisline.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Amoksicilin/klavulanska kislina Aurobindo 500 mg/125 mg tablete so bele, ovalne, filmsko obložene tablete, z napisom "A" na eni strani in "64" na drugi strani.

Amoksicilin/klavulanska kislina Aurobindo 875 mg/125 mg tablete so bele, podolgovate, filmsko obložene tablete, z napisom "A" na eni strani in zarezo na drugi strani med napisoma "6" in "5". 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 Aurobindo je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih ali otrocih (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- akutni bakterijski sinusitis (ustrezno diagnosticiran)
- akutni otitis media
- akutne eksacerbacije kroničnega bronhitisa (ustrezno diagnosticiranega)
- pljučnica
- cistitis
- pielonefritis
- okužbe kože in mehkih tkiv npr. celulitis, ugrizi živali in resne zobne abscese z napredujočim celulitisom
- okužbe kosti in sklepov (predvsem osteomielitis)

Uporaba antibiotika naj se presodi na podlagi uradnih smernic za zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerki so izraženi glede na vsebnost amoksicilina in klavulanske kisline, razen ko so odmerki, določeni glede na posamezno komponento.

Pri odmerjanju Amoksicilin/klavulanske kisline Aurobindo, za zdravljenje posamezne okužbe naj se upošteva:

- pričakovane povzročitelje in njihovo občutljivost na antibiotik (glej 4.4)
- resnost in mesto okužbe
- starost, telesna teža in ledvična funkcija bolnika kot je opisano spodaj

Uporaba alternativnega razmerja med amoksicilinom in klavulansko kislino (naprimer tistih, ki vsebujejo večji delež amoksicilina in/ali klavulanske kisline) se presodi po potrebi (glejte poglavji 4.4 in 5.1)

Trajanje terapije se določi glede na odziv bolnika. Nekatere okužbe (npr. osteomielitis) je potrebno zdraviti daljše obdobje. Zdravljenje naj ne traja več kot 14 dni brez ponovnega pregleda (glejte poglavje 4.4 - Podaljšana terapija)

500 mg/125 mg tablete

Odrasli in otroci, ki tehtajo 40 kg ali več

En odmerek 500 mg/125 mg trikrat na dan.

Otroci, ki tehtajo manj kot 40 kg

Od 20 mg/5 mg/kg/dan do 60 mg/15 mg/kg/dan dano v treh ločenih odmerkih.

Klinični podatki o odmerkih višjih od 40 mg/10 mg/kg/dan amoksicilin/klavulanske kisline v razmerju 4:1 pri otrocih mlajših od dveh let niso na voljo.

Starejši bolniki

Odmerka ni potrebno prilagajati.

Okvara ledvic

Odmerki so prilagojeni glede na največji priporočeni nivo amoksicilina. Odmerka ni potrebno prilagajati pri bolnikih z očistkom kreatinina (CrCl) višjim od 30 ml/min

Odrasli in otroci, ki tehtajo 40 kg ali več

CrCl 10-30 ml/min	500 mg/125 mg dvakrat dnevno
CrCl pod 10 ml/min	500 mg/125 mg enkrat dnevno
Hemodializa	500 mg/125 mg vsakih 24 ur in 500 mg/125 mg med dializo, kar naj se ponovi ob koncu dialize (zaradi znižane serumske koncentracije amoksicilina in klavulanske kisline)

Otroci, ki tehtajo manj kot 40 kg

CrCl 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg dvakrat dnevno (največ 500 mg/125 mg dvakrat dnevno)
CrCl pod 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg kot enojni dnevni odmerek (največ 500 mg/125 mg)
Hemodializa	15 mg/3,75 mg/kg na dan enkrat dnevno Pred hemodializo 15 mg/3,75 mg/kg. Za obnovitev koncentracije v obtoku, 15 mg/3,75 mg na kg, dano po hemodializi.

875 mg/125 mg tablete

Odrasli in otroci, ki tehtajo 40 kg ali več

Priporočeni odmerki:

- običajni odmerek: (za vse indikacije) 875 mg/125 mg dvakrat na dan
- povečan odmerek – (predvsem za okužbe kot so otitis media, sinusitis, okužbe spodnjega respiratornega trakta in okužbe urinarnega trakta): 875 mg/125 mg trikrat na dan

Otroci, ki tehtajo manj kot 40 kg

Priporočeni odmerki:

- od 25 mg/ 3,6 mg/kg/dan do 45 mg/6,4 mg/kg/dan dano v dveh ločenih odmerkih
- za nekatere okužbe (kot so otitis media, sinusitis in okužbe nižjih dihalnih poti) je treba razmišljati o odmerkih do 70 mg/10 mg/kg/dan dano v dveh ločenih odmerkih

Klinični podatki o odmerkih višjih od 45 mg/6,4 mg/kg na dan amoksicilin/klavulanske kisline v razmerju 7:1 pri otrocih mlajših od dveh let niso na voljo.

Ni kliničnih podatkov o uporabi amoksicilin/klavulanske kisline v razmerju 7:1 pri otrocih mlajših od 2 meseca. Ni mogoče priporočiti odmerka za to populacijo.

Starejši bolniki

Odmerka ni potrebno prilagajati.

Okvara ledvic

Odmerka ni potrebno prilagajati pri bolnikih z očistkom kreatinina višjim od 30 ml/min.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 30 ml/min se ne priporoča uporaba pripravkov amoksicilin/klavulanska kislina v razmerju 7:1. Priporočila za prilagoditev odmerkov niso na voljo.

Okvara jeter

Priporoča se previdnost pri odmerjanju in nadzor jetrne funkcije v rednih intervalih (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Način odmerjanja

Zdravilo Amoksicilin/klavulanska kislina Aurobindo je za oralno uporabo.

Odmerek je potrebno vzeti ob začetku obroka, da se zmanjša morebitna gastrointestinalna netoleranca in optimizira absorpcija amoksicilin/klavulanske kisline.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini, na katerikoli penicilinski antibiotik ali katerokoli pomožno snov.
- Pri bolnikih, ki so že imeli hudo preobčutljivostno reakcijo (npr. anafilaktična reakcija) na druge betalaktamske antibiotike (npr. cefalosporin, karbapenem ali monobaktam).
- Pri bolnikih z zlatenico ali drugimi okvarami jeter v anamnezi, po jemanju amoksicilin/klavulanske kisline (glejte poglavje 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom terapije z amoksicilin/klavulansko kislino je treba biti zelo previden pri bolnikih s predhodnimi preobčutljivostnimi reakcijami na peniciline, cefalosporine in druge beta laktamske antibiotike (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Poročali so o resnih in včasih smrtnih preobčutljivostnih (anafilaktoidnih) reakcijah na terapijo s penicilinom. Te reakcije se pogosteje pojavljajo pri posameznikih, pri katerih so se že pojavljale preobčutljivostne reakcije na penicilin in pri atopičnih posameznikih. Če se pojavi alergijska reakcija je treba terapijo z amoksicilin /klavulansko kislino prekiniti in začeti z ustrezno alternativno terapijo.

V primeru dokazane okužbe z organizmi občutljivimi na amoksicilin, je potrebno razmisliti o zamenjavi amoksicilin/klavulanske kisline z amoksicilinom v skladu z uradnimi smernicami.

Zdravilo Amoksicilin/klavulanska kislina Aurobindo ni primerno za uporabo, kadar obstaja veliko tveganje, da so domnevni povzročitelji bolezni zmanjšali občutljivost ali razvili rezistenco na betalaktamske antibiotike, ki ne posredujejo beta laktamaz, občutljivih na inhibicijo s klavulansko kislino.

Zdravilo naj se ne uporablja pri zdravljenju *S. pneumonia* odporne na penicilin.

Konvulzije se lahko pojavijo pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo ali pri tistih, ki so prejeli visok odmerek (glejte poglavje 4.8).

Uporaba amoksicilin/klavulanske kisline ni priporočljiva pri sumu na infekcijsko mononukleozo, ker se med zdravljenjem z amoksicilinom pojavijo kožni izpuščaji, podobni ošpicam.

Sočasna uporaba alopurinola pri zdravljenju z amoksicilinom lahko poveča verjetnost alergijskih kožnih reakcij.

Podaljšana uporaba lahko občasno povzroči razraščanje neobčutljivih mikroorganizmov.

Če se na začetku zdravljenja pojavi povišana telesna temperatura s splošnim eritemom v povezavi s pustulo, je to lahko simptom akutne splošne eksantemske pustuloze (AGEP) (glejte poglavje 4.8). Ob pojavu te reakcije je potrebno zdravljenje z zdravilom Amoksicilin/klavulanska kislina Aurobindo prekiniti. Prav tako je kontraindicirano vsako nadaljnje dajanje amoksicilina.

Amoksicilin/klavulansko kislino je treba dajati previdno bolnikom z znaki jetrne okvare (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.8).

O dogodkih, povezanih z jetri, so poročali predvsem pri moških in starejših bolnikih in so lahko povezani s podaljšanim zdravljenjem. Redko so o njih poročali pri otrocih. V celotni populaciji, se znaki in simptomi običajno pojavijo med ali kmalu po zdravljenju, v nekaterih primerih, pa se lahko pojavijo tudi več tednov po prekinitvi zdravljenja. Običajno so reverzibilni. Dogodki, povezani z jetri, so lahko resni in v zelo redkih okoliščinah so poročali tudi o smrti. Smrt se je skoraj vedno pojavila pri bolnikih z resno osnovno boleznijo ali pri sočasnem jemanju zdravil, ki imajo vpliv na jetra (glejte poglavje 4.8).

O kolitisu, povezanemu z antibiotiki, so poročali za skoraj vsa protibakterijska sredstva, vključno z amoksicilinom in je lahko blage do smrtno nevarne oblike (glejte poglavje 4.8). To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so med ali po jemanju antibiotikov dobili drisko. Ob pojavu kolitisa je treba takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Amoksicilin/klavulanska kislina Aurobindo, obvestiti o tem zdravnika in začeti s primerno terapijo. Kontraindicirani so anti-peristaltični medicinski proizvodi.

Med podaljšano terapijo je priporočljivo redno preverjanje funkcij organskih sistemov, vključno z ledvicami, jetri in hematopoeze.

Redkeje so pri bolnikih, ki jemljejo amoksicilin/klavulansko kislino poročali o podaljšanju protrombinskega časa, zato je potrebna previdnost pri bolnikih, ki sočasno jemljejo še antikoagulate. Potrebno je prilagoditi odmerek peroralnih antikoagulantov, da se vzdržuje željen nivo antikoagulacije (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

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

Pri bolnikih z zmanjšanim izločanjem urina, se redko pojavlja kristalurija, predvsem pri parenteralni terapiji. Bolniki morajo med administracijo velikih doz amoksicilina vzdrževati primeren vnos tekočine in izločanje urina, da se prepreči možnost pojava amoksiciklinske kristalurije. Pri bolnikih s katetrom v sečnem mehurju, je treba paziti na njegovo prehodnost (glejte poglavje 4.9).

Pri zdravljenju z amoksicilinom se priporoča uporaba encimskih metod določanja glukoze z glukozno oksidazo, saj lahko ne-encimske metode povzročijo lažno pozitivne reakcije pri določanju glukoze v urinu.

Prisotnost klavulanske kisline v zdravilu Amoksicilin/klavulanska kislina Aurobindo lahko povzroči nespecifično vezavo IgG in albuminov na membrano eritrocitov, zaradi česar je lahko Coombsov test lažno pozitiven.

Obstajajo poročila o pozitivnih izvidih pri uporabi EIA testa Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus pri bolnikih, ki so prejeli amoksisilin/klavulansko kislino, za katere se je kasneje izkazalo, da niso bili okuženi z Aspergillusom. Pri EIA testu Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus so poročali o navzkrižnih reakcijah z neaspergilusnimi polisaharidi in polifuranozami. Zato je potrebno pozitivne izvide pri bolnikih, ki dobivajo amoksisilin/klavulansko kislino previdno razlagati in jih potrditi z drugimi diagnostičnimi metodami.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulant

Peroralni antikoagulant in penicilinski antibiotiki so se v praksi na široko uporabljali brez poročanj o medsebojnem delovanju. V literaturi so navedeni primeri povišanja internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) pri bolnikih, pri sočasnem jemanju acenokumarola ali varfarina z amoksicilinom. Če je sočasno dajanje zdravil potrebno, je treba skrbno spremljati protrombinski čas in INR z ali brez amoksicilina. Potrebno je tudi prilagoditi odmerek peroralnih antikoagulantov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Metotreksat

Penicilini lahko zmanjšajo izločanje metotreksata, zato se lahko poveča toksičnost metotreksata.

Probenecid

Sočasna uporaba probenecida ni priporočljiva. Probenecid zmanjšuje ledvično tubulno izločanje amoksicilina. Zaradi sočasnega jemanja probenecida se lahko povišajo ravni amoksicilina v krvi, ne pa tudi klavulanske kisline.

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). Omejeni podatki o uporabi amoksicilin/klavulanske kisline med nosečnostjo pri ljudeh ne kažejo na povečano nevarnost kongenitalnih malformacij. V edini študiji pri ženskah s predčasnim pretrganjem plodove ovojnice, so poročali, da je profilaktično zdravljenje z amoksicilin/klavulansko kislino lahko povezano z večjim tveganjem za nekrotizirajoči enterokolitis pri novorojenčku. Uporabi zdravila se je potrebno med nosečnostjo izogibati, razen če zdravnik oceni, da je uporaba koristna.

Laktacija

Obe substanci se izločata v materino mleko (nič ni znanega o učinkih klavulanske kisline pri dojenih otrocih). Pri dojenčkih, ki sesajo mleko se lahko pojavijo driska in okužbe z glivicami na mukoznih membranah; v tem primeru je treba prenehati z dojenjem. Amoksicilin/klavulanska kislina se lahko med dojenjem uporablja le takrat, ko odgovorni zdravnik oceni korist in tveganje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Pojavijo se lahko neželeni učinki (npr. alergijske reakcije, vrtoglavica, konvulzije), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki (ADRs), o katerih so poročali najpogosteje, so driska, navzeja in bruhanje. ADRs iz kliničnih študij in po pridobitvi dovoljenja za promet z amoksicilin/klavulansko kislino, razvrščenih po MedDRA System Organ Class, so navedeni spodaj.

Za klasifikacijo pojavljanja neželenih učinkov, smo uporabili naslednjo terminologijo.
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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Infekcijske in parazitske bolezni

Mukokutana kandidiaza	pogosti
Razraščanje neobčutljivih organizmov	neznana pogostnost

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

Bolezni imunskega sistema¹⁰

Angionevrotični edem	neznana pogostnost
Anafilaksija	neznana pogostnost
Serumski boleznj podoben sindrom	neznana pogostnost
Preobčutljivostni vaskulitis	neznana pogostnost

Bolezni živčevja

Omotica	občasni
Glavobol	občasni
Reverzibilna hiperaktivnost	neznana pogostnost
Konvulzije ²	neznana pogostnost

Bolezni prebavil

Driska	zelo pogosti
Navzeja ³	pogosti
Bruhanje	pogosti
Slaba prebava	občasni
Z antibiotiki povezan kolitis ⁴	neznana pogostnost
Črn kosmat jezik	neznana pogostnost

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Povečana aktivnost AST in/ali ALT ⁵	občasni
Hepatitis ⁶	neznana pogostnost
Holestatska zlatenica ⁶	neznana pogostnost

Bolezni kože in podkožja⁷

Kožni izpuščaj	občasni
Srbenje	občasni
Koprivnica	občasni
Multiformni eritem	redki
Stevens-Johnsonov sindrom	neznana pogostnost
Toksična epidermalna nekroliza	neznana pogostnost
Bulozni eksfoliativni dermatitis	neznana pogostnost
Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) ⁹	neznana pogostnost

Bolezni sečil

Intersticijski nefritis	neznana pogostnost
-------------------------	--------------------

¹ glejte poglavje 4.4

² glejte poglavje 4.4

³ navzeja je pogosto povezana z visokimi peroralnimi odmerki. V primeru gastrointestinalnih reakcij, se amoksisicilin/klavulanska kislina vzame pred obrokom.

⁴ vključno s psevdomembranskim kolitisom in hemoragičnim kolitisom (glejte poglavje 4.4)

⁵ zmerno zvečanje aktivnosti AST in/ali ALT je bilo opaženo pri bolnikih zdravljenih z betalaktamskimi antibiotiki, vendar pomen teh najdb ni znan.

⁶ ti učinki so bili opaženi pri ostalih penicilinih in cefalosporinih (glejte poglavje 4.4)

⁷ če se pojavi preobčutljivostni dermatitis, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4)

⁸ glejte poglavje 4.9

⁹ glejte poglavje 4.4

¹⁰ glejte poglavje 4.3 in 4.4

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki prevelikega odmerjanja

Pojavijo se lahko prebavne motnje, motnje tekočine in elektrolitskega ravnovesja. Opazili so amoksisicilinsko kristalurijo, ki je v nekaj primerih vodila v odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4).

Konvulzije se lahko pojavijo pri bolnikih z okvarjeno funkcijo ledvic in pri tistih, ki dobivajo večje odmerke.

Poročali so, da lahko amoksisicilin obori katetre v sečnem mehurju, največkrat po intravenski administraciji večjih odmerkov. Potrebna je redna kontrola prehodnosti katetrov (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje intoksikacij

Gastrointestinalne simptome se lahko zdravi simptomatsko, paziti je potrebno na tekočinsko/elektrolitsko ravnovesje.

Amoksisicilin/klavulanska kislina se izloča iz obtoka s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Amoksisicilin je semisintetični penicilin (beta-laktamski antibiotik), ki zavira enega ali več encimov (pogosto se jih označuje kot proteine, ki vežejo penicilin - PBS) na biosintetični poti bakterijskih peptidoglikanov, ki so integralna strukturna komponenta bakterijske celične stene. Inhibicija sinteze peptidoglikana vodi do oslabitve celične stene, čemur običajno sledi celična liza in smrt.

Amoksisicilin je občutljiv na betalaktamaze, ki jih proizvajajo rezistentne bakterije. Spekter aktivnosti samega amoksisicilina ne vključuje mikroorganizmov, ki proizvajajo te encime.

Klavulanska kislina je betalaktam in je strukturno podobna penicilinom. Inaktivira nekaj betalaktamaznih encimov in jim preprečuje, da bi inaktivirale amoksisicilin. Sama klavulanska kislina ne kaže klinično uporabnih protibakterijskih učinkov.

PK/PD odnos

Čas nad minimalno inhibitorno koncentracijo (T>MIC) se šteje za glavni dejavnik učinkovitosti za amoksisicilin.

Mehanizem rezistence

Obstajata dva glavna mehanizma rezistence na amoksisicilin/klavulansko kislino:

- Inaktivacija s pomočjo bakterijskih betalaktamaz, ki jih klavulanska kislina ne inhibira, vključno z razredom B,C in D.
- Sprememba v PBS, kar zmanjša afiniteto protibakterijskega sredstva do tarče.

Nepropustnost bakterij ali mehanizmi izlivne črpalke lahko povzročijo ali prispevajo k bakterijski odpornosti, zlasti pri gram-negativnih bakterijah.

Mejne vrednosti

Mejne točke za MIC amoksisicilin/klavulanske kisline določa EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Organizmi	Mejne točke občutljivosti (µg/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	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
<i>gram-negativni anaerobi</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>gram-pozitivni anaerobi</i> ¹	≤ 4	8	> 8
Mejne vrednosti, vrstno neodvisne	≤ 2	4-8	> 8

¹ Podane vrednosti so za koncentracijo amoksisicilina. Za test občutljivosti je koncentracija klavulanske kisline fiksirana pri 2 mg/l.

² Podane vrednosti so za koncentracije oksacilina.

³ Mejne vrednosti v tabeli temeljijo na mejnih vrednostih ampicilina.

⁴ Rezistentna mejna vrednost R>8 mg/l zagotavlja, da so vsi izolati z rezistentnim mehanizmom, zavedeni kot rezistentni.

⁵ Mejne vrednosti v tabeli temeljijo na mejnih vrednostih benzilpenicilina.

Prisotnost odpornosti se lahko spreminja geografsko in s časom za izbrane vrste, zato so zaželeni lokalni podatki o odpornosti, še posebej pri zdravljenju resnih okužb. Če je lokalna prisotnost odpornosti takšna, da je delovanje antibiotika na nekatere tipe okužb vprašljivo, se je potrebno posvetovati s strokovnjakom.

Običajno občutljive vrste

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (občutljiv na meticilin)£
Koagulaza-negativni stafilokoki (občutljivi na meticilin)
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes in ostali beta-hemolitični streptokoki
Streptococcus viridans skupina

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Anaerobni mikroorganizmi
Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Vrste pri katerih je lahko pridobljena rezistenca problem

Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
Enterococcus faecium §

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Naravno odporni organizmi

Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Ostali mikroorganizmi
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Naravna srednja občutljivost v odsotnosti pridobljenega mehanizma rezistence.

£ Vsi na meticilin rezistentni stafilokoki so rezistentni na amoksicilin/klavulansko kislino.

¹ *Streptococcus pneumoniae*, ki so rezistentni na penicilin naj ne bodo zdravljeni z amoksicilin/klavulansko kislino (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

² V nekaterih državah EU so poročali o sevih z zmanjšano občutljivostjo s frekvenco večjo

kot 10 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Amoksicilin in klavulanska kislina se popolnoma razkrojita v vodnih raztopinah pri fiziološkem pH. Obe komponenti se po peroralni uporabi iz prebavil dobro absorbirata. Absorpcija amoksicilin/klavulanske kisline je največja po zaužitju zdravila na začetku obroka. Po peroralnem vnosu je okoli 70% amoksicilina in klavulanske kisline biološko uporabne. Plazemski profil obeh komponent je podoben in čas potreben za najvišjo plazemsko koncentracijo (T_{max}) pri obeh znaša okoli 1 ure.

Farmakokinetični rezultati študije, v kateri je bila amoksicilin/klavulanska kislina (500 mg/125 mg tablete trikrat dnevno) dana na tešče zdravim prostovoljcem, so prikazani spodaj.

Povprečni (\pm SD) farmakokinetični parametri					
Aplicirane aktivne substance	Odmerek	C_{max}	T_{max}^*	AUC _(0-24h)	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoksicilin					
AMX/CA 500/125mg	500	7.19 \pm 2.26	1.5 (1.0-2.5)	53.5 \pm 8.87	1.15 \pm 0.20
Klavulanska kislina					
AMX/CA 500/125mg	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 (niz)					

Farmakokinetični rezultati študije, v kateri je bila amoksicilin/klavulanska kislina (875 mg/125 mg tablet dvakrat dnevno) dana na tešče zdravim prostovoljcem, so prikazani spodaj.

Povprečni (\pm SD) farmakokinetični parametri					
Aplicirane aktivne substance	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 (niz)					

Serumski koncentraciji amoksicilina in klavulanske kisline doseženi z amoksicilin/klavulansko kislino sta podobni tisti pri peroralnem dajanju ekvivalentnih odmerkov samega amoksicilina ali klavulanske kisline.

Porazdelitev

Amoksicilin in klavulanska kislina se vežeta na plazemske beljakovine: vezava prvega je 18 odstotna, vezava drugega pa 25 odstotna. Navidezni volumen porazdelitve je okoli 0.3-0.4 l/kg za amoksicilin in okoli 0.2 l/kg za klavulansko kislino.

Po intravenozni aplikaciji so našli amoksicilin in klavulansko kislino v žolčniku, trebušnem tkivu, koži, maščobi, mišičnem tkivu, sinovijski in peritonealni tekočini, žolču in gnoju, izjema je cerebrospinalna tekočina.

Iz študij na živalih ni dokazov za signifikantno zadrževanje zdravila v tkivih, za nobeno od komponent. Amoksicilin, kot ostale peniciline, najdemo v materinem mleku. Klavulansko kislino v sledovih najdemo v materinem mleku (glejte poglavje 4.6).

Tako amoksicilin kot klavulanska kislina prehajata skozi placento (glejte poglavje 4.6).

Presnova

Amoksicilin se deloma izloča z urinom kot inaktivna penicilinska kislina v količinah enakovrednim 10 do 25 % začetnega odmerka. Pri moških se klavulanska kislina obsežno presnovi in izloči z urinom, fecesom in kot ogljikov dioksid v izdihanem zraku.

Izločanje

Glavna pot izločanja amoksicilina poteka preko ledvic, medtem ko se klavulanska kislina izloča preko ledvičnih in ne-ledvičnih mehanizmov.

Povprečna razpolovna doba izločanja amoksicilin/klavulanske kisline je okoli ene ure in povprečni očistek okoli 25 l/h pri zdravih osebah. Okoli 60 do 70% amoksicilina in okoli 40 do 65% klavulanske kisline se izloča nespremenjene z urinom prvih 6 ur po enkratnem dajanju amoksicilin/klavulanske kisline 250 mg/125 mg ali 500 mg/125 mg v obliki tablet. Različne študije so ugotovile, da se v urinu po 24 urah pojavi 50 - 85 % amoksicilina in med 27 - 60% klavulanske kisline. V primeru klavulanske kisline, se največja količina zdravila izloči v prvih 2 urah po njegovem prejetju.

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

Starost

Povprečna razpolovna doba izločanja amoksicilina je podobna pri otrocih starih od 2 mesecev do 2 let, pri starejših otrocih in odraslih. Pri dojenčkih (vključno z nedonošenčki) v prvem tednu življenja, se zdravilo ne sme dajati več kot 2 krat na dan, zaradi slabše razvitosti izločanja preko ledvic. Ker se pri starejših ljudeh pogosto zmanjša ledvična funkcija, je potrebna previdnost pri odmerjanju zdravila, priporoča pa se tudi spremljanje ledvičnih funkcij.

Spol

Pri spremljanju peroralne aplikacije amoksicilin/klavulanske kisline pri zdravih moških in ženskah, spol ne vpliva signifikantno na farmakokinetiko amoksicilina ali klavulanske kisline.

Okvarjena ledvična funkcija

Celotni serumski očistek amoksicilin/klavulanske kisline se zmanjšuje proporcionalno z zmanjšanjem ledvične funkcije. Znižanje očistka je bolj izrazito pri amoksicilinu kot klavulanski kislini, ker se večji delež amoksicilina izloča preko ledvic. Odmerek pri okvarjeni ledvični funkciji mora preprečevati pretirano kopičenje amoksicilina in vzdrževati primeren nivo klavulanske kisline.

Okvarjena jetrna funkcija

Pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo je potrebna previdnost in priporoča se redno spremljanje jetrnih funkcij.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, so pri psih, ki so dobivali amoksicilin/klavulansko kislino pokazale vzdraženost želodca in bruhanje ter spremembo barve jezika.

Študij o kancerogenosti amoksicilin/klavulanske kisline ali njenih komponent niso izvršili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

- Mikrokristalna celuloza (E460)
- Brezvodni koloidni silicijev dioksid
- Magnezijev stearat (E470b)
- Natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

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 obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Tablete so pakirane v Alu/Alu (poliamid/aluminij/PVC – aluminij folija) pretisnih omotih in kartonskih škatlah.

Amoksicilin/klavulanska kislina Aurobindo tablete so na voljo v pretisnih omotih s 4/5/6/7/8/10/12/14/15/16/20/21/25/30/35/40/50/100/500 filmsko obloženimi tabletami. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Aurobindo Pharma Limited
Ares, Odyssey Business Park
West End Road
South Ruislip HA4 6QD
Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-789/11 (500 mg/125 mg – 14 's)
5363-I-790/11 (500 mg/125 mg – 20 's)
5363-I-791/11 (500 mg/125 mg – 30 's)
5363-I-792/11 (875 mg/125 mg – 14 's)
5363-I-793/11 (875 mg/125 mg – 20 's)
5363-I-794/11 (875 mg/125 mg – 30 's)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

19.4.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.09.2009