

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Panklav[®], (500 mg/125 mg), film tablete
INN: amoksicilin/klavulanska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Panklav, (500 mg/125 mg), film tablete

Jedna film tableta sadrži:

Amoksicilin	500 mg
(u obliku amoksicilin trihidrata)	
Klavulanska kiselina	125 mg
(u obliku kalijum-klavulanata razblaženog sa mikrokristalnom celulozom (1:1))	

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Panklav, (500 mg /125 mg), film tablete

Ovalne, bele, bikonveksne film tablete sa utisnutim slovima „A” i „K” i podeonom linijom na jednoj strani, žućkaste boje na preseku.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Panklav 500 mg/125 mg

Lek Panklav, film tablete, 500 mg/125 mg, indikovano je za terapiju sledećih infekcija kod odraslih i dece (*videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1*):

- Akutnog bakterijskog sinuzitisa (adekvatno dijagnostikovanog)
- Akutnog *otitis media*
- Akutnih egzacerbacija hroničnog bronhitisa (adekvatno dijagnostikovanih)
- Vanbolnički stečenih pneumonija
- Cistitisa
- Pijelonefritisa
- Infekcija kože i mekih tkiva, posebno celulitisa, ujeda životinjskog porekla, teških dentalnih apscesa sa celulitisom koji se širi
- Infekcija kostiju i zglobova, posebno osteomijelitisa.

Potrebno je uzeti u obzir zvanične vodiče o adekvatnoj primeni antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doze se izražavaju u odnosu na sadržaj amoksicilina i klavulanske kiseline u fiksnoj kombinaciji sa izuzetkom kada se doze izražavaju u odnosu na pojedinačnu komponentu.

Prilikom odabira doze leka Panklav u terapiji infekcije potrebno je uzeti u obzir sledeće:

- očekivane patogene i njihovu potencijalnu osetljivost na antibakterijske lekove (*videti odeljak 4.4*),
- težinu i lokalizaciju infekcije,
- uzrast, telesnu masu i renalnu funkciju pacijenta u skladu sa dole navedenim podacima.

Potrebno je uzeti u obzir primenu drugih oblika i jačina leka Panklav (npr. koje obezbeđuju veće doze amoksicilina i/ili različite odnose koncentracija amoksicilina i klavulanske kiseline) (*videti odeljke 4.4 i 5.1*). Kod odraslih i dece ≥ 40 kg primena ove formulacije leka Panklav, primenjena prema niže navedenim preporukama, obezbeđuje ukupnu dnevnu dozu od 1500 mg amoksicilina/375 mg klavulanske kiseline. Kod dece telesne mase < 40 kg, ova formulacija leka Panklav, primenjena prema niže navedenim preporukama, obezbeđuje maksimalnu dnevnu dozu od 2400 mg/600 mg klavulanske kiseline. Ukoliko je potrebna veća dnevna doza amoksicilina, razmotriti primenu drugih formulacija amoksicilina/klavulanske kiseline, kako bi se izbegla nepotrebna primena velikih doza klavulanske kiseline (*videti odeljke 4.4 i 5.1*).

Dužinu trajanja terapije bi trebalo odrediti u zavisnosti od kliničkog odgovora pacijenta na terapiju. Neke infekcije (npr. osteomijelitis) zahtevaju primenu terapije tokom dužeg vremenskog perioda. Terapija ne bi trebalo da traje duže od 14 dana bez ponovnog pregleda pacijenta (*videti odeljak 4.4 za informacije u vezi sa produženom terapijom*).

Odrasli i deca ≥ 40 kg

- jedna tableta leka 500 mg/125 mg, tri puta dnevno.

Deca < 40 kg

Kod dece telesne mase manje od 40 kg, uobičajena doza je od (20 mg/5 mg)/kg/dan do (60 mg/15 mg)/kg/dan u tri podeljene doze.

Deca se mogu lečiti lekom Panklav u obliku film tableta ili praška za oralnu suspenziju.

S obzirom na to da podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze, kod dece telesne mase manje od 25 kg ne sme se primenjivati lek Panklav, film tablete.

U dole navedenoj tabeli su prikazane doze amoksicilina i klavulanske kiseline izražene u mg/kg kod dece telesne mase od 25 do 40 kg, nakon primene jedne film tablete od 500 mg /125 mg.

Telesna masa (kg)	40	35	30	25	Preporučena pojedinačna doza (mg/kg) (videti u prethodnom tekstu)
Amoksicilin (mg/kg) po pojedinačnoj dozi (1 film tableta)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 - 20
Klavulanska kiselina (mg/kg) po pojedinačnoj dozi (1 film tableta)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 - 5

Kod dece mlađe od 6 godina ili telesne mase manje od 25 kg treba primeniti oralnu suspenziju amoksicilina/klavulanske kiseline.

Nisu dostupni klinički podaci o primeni leka Panklav u odnosu 4:1 u dozama većim od 40 mg/10 mg/po kg telesne mase, dnevno, kod dece mlađe od 2 godine.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Prilagođavanje doze se zasniva na maksimalno preporučenoj dozi amoksicilina.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa klirensom kreatinina (CrCl) većim od 30 mL/min.

a) Odrasli i deca telesne mase \geq 40 kg

CrCl: 10-30 mL/ min	500 mg/125 mg dva puta/dan
CrCl < 10 mL/ min	500 mg/125 mg jednom dnevno
Hemodijaliza	Jedna doza od 500 mg/125 mg svakih 24 sata, zatim 500 mg/125 mg tokom dijalize, kao i nakon dijalize (jer se koncentracije i amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu smanjuju)

b) Deca < 40 kg

CrCl: 10-30 mL/min	(15 mg/3,75 mg)/kg dva puta dnevno (maksimalno 500 mg/125 mg dva puta dnevno)
CrCl < 10 mL/min	(15 mg/3,75 mg)/kg kao jedna dnevna doza (maksimalno 500 mg/125 mg)
Hemodijaliza	(15 mg/3,75 mg)/kg u jednoj dnevnoj dozi. Pre hemodijalize primeniti (15 mg/3,75 mg)/kg. Radi održavanja koncentracije leka u cirkulaciji, nakon hemodijalize treba ponovo primeniti (15 mg/3,75 mg)/kg.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Kod ovih pacijenata treba dozirati lek uz oprez i pratiti funkciju jetre u pravilnim vremenskim intervalima (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Način primene

Lek Panklav, film tablete, namenjen je za oralnu upotrebu.

Lek treba uzeti u toku obroka, kako bi se moguća gastrointestinalna intolerancija svela na najmanju moguću meru.

Terapiju je moguće započeti parenteralnom primenom leka odgovarajućeg farmaceutskog oblika dostupnog na tržištu Republike Srbije, a u skladu sa preporukama navedenim u Sažetku karakteristika leka za intravensku primenu, a zatim nastaviti oblikom za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, na neki od penicilina ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Postojanje teške neposredne alergijske reakcije preosetljivosti (npr. anafilaksa) tokom istorije bolesti, kao i na druge beta-laktamske lekove (npr. cefalosporine, karbapeneme ili monobaktame).
- Ranija pojava žutice/oštećenja funkcije jetre usled primene amoksicilina/klavulanske kiseline (videti odeljak 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre započinjanja terapije kombinacijom amoksicilin/klavulanska kiselina, neophodno je uzeti pažljivu anamnezu i proveriti da li postoji preosetljivost na primenu penicilina, cefalosporina ili drugih beta laktamskih antibiotika (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Prilikom upotrebe penicilinskih antibiotika prijavljeni su slučajevi teških i potencijalno fatalnih reakcija preosetljivosti (uključujući anafilaktoidne i teške neželjene reakcije na koži). Reakcije preosetljivosti mogu napredovati do *Kounis* sindroma, ozbiljne alergijske reakcije koja može izazvati infarkt miokarda (videti odeljak 4.8). Veća je verovatnoća da se ove reakcije jave kod pojedinaca sa anamnezom preosetljivosti na penicilin, kao i kod pacijenata sa atopijom. Lekom izazvan sindrom enterokolitisa (engl. *Drug induced enterokolitis syndrome - DIES*) je često prijavljivan kod dece koja su primala amoksicilin/ klavulansku kiselinu (videti odeljak 4.8). DIES je alergijska reakcija sa glavnim simptomom prolongiranog povraćanja (1-4 sata nakon uzimanja leka) bez pojave alergije ili respiratornih simptoma. Dodatni simptomi mogu uključivati abdominalni bol, dijareju, hipotenziju ili leukocitozu praćenu neutrofilijom. Prijavljeni su teški slučajevi koji su uključivali progresiju do stanja šoka. Ukoliko se javi alergijska reakcija, terapija ovim lekom se mora prekinuti i započeti odgovarajuća alternativna terapija.

U slučaju da se dokaže da je/su uzročnik/uzročnici infekcije osetljivi na amoksicilin potrebno je razmotriti ukidanje terapije kombinacijom amoksicilin/klavulanska kiselina i prelazak na terapiju amoksicilinom, u skladu sa zvaničnim smernicama.

Moguće je da primena navedene formulacije leka Panklav ne bude odgovarajuća u slučaju kada postoji veliki rizik da pretpostavljeni patogeni imaju smanjenu osetljivost ili da su rezistentni na beta-laktamske antibiotike, mehanizmom koji nije posredovan beta-laktamazama osetljivim na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Navedenu formulaciju ne bi trebalo primenjivati u terapiji *S. pneumoniae* rezistentne na penicilin.

Kod pacijenata koji imaju oštećenu funkciju bubrega ili primaju velike doze leka mogu se javiti konvulzije (videti odeljak 4.8).

U slučaju sumnje na infektivnu mononukleozu ne savetuje se primena amoksicilina/klavulanske kiseline, s obzirom na to da je nakon primene amoksicilina pojava morbiliformnog osipa bila udružena sa navedenim stanjem.

Istovremena upotreba alopurinola tokom terapije amoksicilinom može povećati verovatnoću pojave alergijskih reakcija na koži.

Produžena upotreba može ponekad dovesti do preteranog rasta rezidualnih mikroorganizama.

Pojava generalizovanog eritema praćenog groznicom-povišenom telesnom temperaturom udruženog sa pustulama na početku terapije može predstavljati simptom akutne generalizovane egzantematozne pustuloze (AGEP) (videti odeljak 4.8). Pojava navedene reakcije zahteva prekid primene leka Panklav i u tom slučaju je kontraindikovana svaka kasnija primena amoksicilina.

Kombinaciju amoksicilina/klavulanske kiseline treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa dokazanim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.8).

Poremećaji funkcije jetre se češće javljaju kod muškaraca i starijih osoba i mogu biti udruženi sa produženom upotrebom leka. Ovakvi poremećaji su veoma retko prijavljeni kod dece. Kod svih populacija, simptomi i znaci poremećaja funkcije jetre se najčešće javljaju u toku ili neposredno nakon terapije, ali u pojedinim slučajevima se mogu javiti tek nekoliko nedelja nakon završetka terapije. Ovo stanje je obično reverzibilno. Poremećaji jetre mogu biti teški, a u izuzetno retkim situacijama su prijavljeni i smrtni slučajevi. Ovakvi poremećaji su se skoro uvek javljali kod pacijenata sa ozbiljnim pridruženim bolestima ili ako se istovremeno uzimaju lekovi za koje se zna da imaju potencijal za izazivanje hepatičkih efekata (videti odeljak 4.8).

Kolitis (koji se dodvodi u vezu sa upotrebom antibiotika) je prijavljen kod primene skoro svih antibiotskih lekova, uključujući amoksicilin i po težini kliničke slike može biti od blagog do životno-ugrožavajućeg (videti odeljak 4.8). Zbog toga je važno razmotriti ovu dijagnozu kod pacijenata sa dijarejom tokom ili nakon primene bilo kog antibiotika. Ukoliko se javi kolitis izazvan antibiotikom, terapiju amoksicilin/klavulanskom kiselinom

treba odmah prekinuti, konsultovati lekara i započeti odgovarajuću terapiju. U ovim situacijama, kontraindikovana je primena antiperistaltika.

Savetuje se periodična procena funkcije pojedinih organa, uključujući funkciju jetre, bubrega i hematopoeze, posebno tokom produžene terapije.

Kod pacijenata na terapiji amoksicilinom i klavulanskom kiselinom retko su prijavljeni slučajevi produženog protrombinskog vremena. Kada se istovremeno propisuju antikoagulansi potrebno je odgovarajuće praćenje. Može biti potrebno prilagođavanje doze antikoagulanasa kako bi se održao željeni antikoagulantni efekat (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega dozu treba prilagoditi u skladu sa stepenom oštećenja funkcije (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata sa smanjenom proizvodnjom i lučenjem urina, veoma retko su prijavljeni slučajevi kristalurije (uključujući akutnu renalnu insuficijenciju) i to uglavnom pri parenteralnoj primeni amoksicilina sa klavulanskom kiselinom. Tokom primene terapije velikim dozama amoksicilina savetuje se adekvatan unos tečnosti, kako bi se smanjila mogućnost nastanka amoksicilinske kristalurije. Takođe, pri primeni velikih doza, amoksicilin može da precipitira na zidove urinarnih katetera, pa zbog toga treba redovno proveravati njihovu prohodnost (videti odeljke 4.8 i 4.9).

Tokom terapije amoksicilinom, uvek je potrebno primeniti enzimске metode glukoza-oksidge u cilju ispitivanja prisustva glukoze u urinu zbog moguće pojave lažno pozitivnih rezultata prilikom primene neenzimskih metoda.

Prisustvo klavulanske kiseline u leku može uzrokovati nespecifično vezivanje IgG imunoglobulina i albumina za zid membrane crvenih krvnih zrnaca, dovodeći do lažno pozitivnog *Coombs*-ovog testa.

Bilo je izveštaja o dobijanju pozitivnih rezultata primenom Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testa kod pacijenata na terapiji amoksicilinom/klavulanskom kiselinom za koje je naknadno utvrđeno da nisu inficirani *Aspergillus* infekcijom. Prijavljene su ukrštene reakcije između polisaharida neaspergilnog porekla i polifuranoza posredstvom Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testa. Zbog toga je potrebno da se pozitivni rezultati testa kod pacijenata kojima se primenjuje amoksicilin/klavulanska kiselina pažljivo tumače i budu potvrđeni drugim dijagnostičkim metodama.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici imaju široku primenu u praksi bez postojanja izveštaja o interakcijama. Međutim, u literaturi postoje slučajevi povećanja INR (internacionalnog normalizovanog odnosa) kod pacijenata na terapiji održavanja acenokumarolom ili varfarinom i propisanom terapijom amoksicilinom. Ukoliko je istovremena primena lekova neophodna, potrebno je pažljivo pratiti protrombinsko vreme ili INR, uz dodavanje ili povlačenje amoksicilina iz terapije. Dodatno, može biti neophodno prilagođavanje doza oralne antikoagulantne terapije (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti ekskreciju metotreksata dovodeći do potencijalnog povećanja toksičnosti.

Probenecid

Istovremena upotreba sa probenecidom nije preporučljiva. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istovremena upotreba probenecida može dovesti do povećanja i dužeg održavanja koncentracije amoksicilina u krvi ali ne i klavulanske kiseline.

Mikofenolat mofetil

Kod pacijenata koji primaju mikofenolat mofetil, zabeležena je redukcija koncentracije aktivnog metabolita mikofenolične kiseline od oko 50% nakon početka primene amoksicilina sa klavulanskom kiselinom. Ova promena u nivou pre-dozne koncentracije možda ne odražava tačno promene u sveukupnoj izloženosti mikofenoličnoj kiselini. Iz tog razloga, promena u doziranju mikofenolat mofetila uglavnom nije potrebna

ukoliko nisu prisutni klinički znaci disfunkcije grafta. Ipak, neophodno je pažljivo praćenje stanja pacijenta u toku istovremene antibiotske terapije kao i kratko nakon prekida iste.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Klinička ispitivanja na životinjama nisu pokazale direktno ili indirektno štetno dejstvo na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Ograničeni podaci o upotrebi kombinacije amoksicilin/klavulanska kiselina tokom trudnoće kod ljudi ne ukazuju na povećan rizik od kongenitalnih malformacija. U pojedinačnom kliničkom ispitivanju žena sa pretermijskom, prevremenom rupturom plodovih ovojnica, utvrđeno je da profilaktička terapija amoksicilinom/klavulanskom kiselinom može biti udružena sa povećanim rizikom za nastanak nekrotizirajućeg enterokolitisa kod novorođenčadi. Primenu leka treba izbegavati tokom trudnoće, izuzev ukoliko lekar ne smatra da je to neophodno.

Dojenje

Obe aktivne supstance se izlučuju u majčino mleko (nije poznat uticaj klavulanske kiseline na odojče). Posledično, može se javiti dijareja i gljivična infekcija sluzokoža kod odojčeta, tako da je moguće da će biti potrebno prekinuti sa dojenjem. Takođe, treba uzeti u obzir mogućnost nastanka preosetljivosti. Amoksicilin/klavulansku kiselinu treba primeniti tokom dojenja isključivo nakon procene koristi/rizika od primene terapije od strane odgovornog lekara.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu rađene kliničke studije kojima bi se ispitao uticaj leka Panklav na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, moguća je pojava nekih neželjenih dejstava (npr. alergijske reakcije, vrtoglavica, konvulzije) koja mogu imati uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek su dijareja, mučnina i povraćanje.

U daljem tekstu su navedena neželjena dejstva leka Panklav, prijavljena nakon sprovedenih kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja, klasifikovana prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema.

U cilju klasifikovanja učestalosti pojave neželjenih dejstava korišćena je dalje navedena terminologija:

- *Veoma često* ($\geq 1/10$)
- *Često* ($\geq 1/100, < 1/10$)
- *Povremeno* ($\geq 1/1000, < 1/100$)
- *Retko* ($\geq 1/10000, < 1/1000$)
- *Veoma retko* ($< 1/10000$)
- *Nepoznata učestalost* (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije	
Mukokutana kandidijaza	Često
Prekomeran rast rezistentnih mikroorganizama	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Retko
Trombocitopenija	Retko
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznata učestalost
Hemolitička anemija	Nepoznata učestalost
Produženo vreme krvarenja i protrombinsko vreme ¹	Nepoznata učestalost
Poremećaji imunskog sistema⁸	
Angioneurotski edem	Nepoznata učestalost
Anafilaksa	Nepoznata učestalost

Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznata učestalost
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznata učestalost
Poremećaji nervnog sistema	
Vrtoglavica	Povremeno
Glavobolja	Povremeno
Reverzibilna hiperaktivnost	Nepoznata učestalost
Konvulzije ¹	Nepoznata učestalost
Aseptični meningitis	Nepoznata učestalost
Kardiološki poremećaji	
Kounis-ov sindrom ¹	Nepoznata učestalost
Gastrointestinalni poremećaji	
Dijareja	Veoma često
Nauzeja ²	Često
Povraćanje	Često
Indigestija	Povremeno
Kolitis nastao kao posledica primene antibiotika ³	Nepoznata učestalost
Crni dlakavi jezik	Nepoznata učestalost
Lekom indukovani sindrom enterokolitisa	Nepoznata učestalost
Akutni pankreatitis	Nepoznata učestalost
Hepatobilijarni poremećaji	
Povećane vrednosti AST i/ili ALT ⁴	Povremeno
Hepatitis ⁵	Nepoznata učestalost
Holestatska žutica ⁵	Nepoznata učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva⁶	
Raš	Povremeno
Pruritus	Povremeno
Urtikarija	Povremeno
<i>Erythema multiforme</i>	Retko
<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom	Nepoznata učestalost
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznata učestalost
Bulozni eksfolijativni dermatitis	Nepoznata učestalost
Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) ¹	Nepoznata učestalost
Reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima – DRESS sindrom	Nepoznata učestalost
Linearna IgA bolest	Nepoznata učestalost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Intersticijalni nefritis	Nepoznata učestalost
Kristalurija (uključujući akutno oštećenje funkcije bubrega) ⁷	Nepoznata učestalost
¹ Videti odeljak 4.4 ² Mučnina je češće udružena sa primenom velikih oralnih doza. Ukoliko se tokom terapije lekom Panklav jave gastrointestinalne reakcije, ovi efekti se mogu smanjiti uzimanjem leka Panklav u toku obroka. ³ Uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragični kolitis (videti odeljak 4.4). ⁴ Zabeleženo je umereno povećanje vrednosti AST i/ili ALT kod pacijenata na terapiji beta-laktamskim antibioticima, ali je njihov značaj nepoznat. ⁵ Ova neželjena dejstva su primećena kod primene drugih penicilina i cefalosporina (videti odeljak 4.4). ⁶ Neophodno je prekinuti primenu terapije ukoliko dođe do pojave reakcije hipersenzitivnog dermatitisa (videti odeljak 4.4). ⁷ Videti odeljak 4.9. ⁸ Videti odeljke 4.3 i 4.4.	

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci predoziranja

U slučaju predoziranja mogu se javiti gastrointestinalni simptomi i poremećaji ravnoteže balansa vode i elektrolita. Zabeležena je amoksicilinom izazvana kristaluriya koja u nekim slučajevima može izazvati oštećenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod onih koji primaju velike doze leka, moguća je pojava konvulzija.

Primećeno je da amoksicilin precipitira u urinarnim kateterima, naročito pri parenteralnoj primeni velikih doza. Iz tog razloga se savetuje redovna kontrola prohodnosti plasiranog katetera (videti odeljak 4.4).

Terapija predoziranja

Gastrointestinalne simptome treba lečiti simptomatski, uz oprez u pogledu održavanja balansa vode i elektrolita.

Kombinacija amoksicilin/klavulanska kiselina se hemodijalizom može ukloniti iz cirkulacije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: kombinacija penicilina, uključujući kombinacije sa inhibitorima beta-laktamaze
ATC šifra: J01CR02

Mehanizam dejstva

Amoksicilin je polusintetski penicilin (beta-laktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (koji se nazivaju penicilin-vezujući proteini, (engl. *penicillin-binding proteins*, PBPs) u biosintetskom putu bakterijskog peptidoglikana, koji je integralna strukturna komponenta bakterijskog ćelijskog zida. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do slabljenja ćelijskog zida, što je obično praćeno lizom i smrću ćelije.

Amokisiclin je podložan degradaciji beta-laktamazama, koje stvaraju rezistentne bakterije i zbog toga spektar aktivnosti amoksicilina kao monoterapije ne uključuje mikroorganizme koji stvaraju navedene enzime.

Klavulanska kiselina je beta laktam strukturno sličan penicilinima. Ona inaktivira pojedine beta laktamske enzime na taj način sprečavajući inaktivaciju amoksicilina. Klavulanska kiselina u monoterapiji ne pokazuje antibakterijsko dejstvo od kliničkog značaja.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike (PK/PD)

Smatra se da je vreme izloženosti koncentracijama većim od minimalne inhibitorne koncentracije ($T > M I K$) odlučujući činiac efikasnosti amoksicilina.

Mehanizam rezistencije

Dva glavna mehanizma rezistencije na amoksicilin/klavulansku kiselinu su:

- inaktivacija beta-laktamazama koje nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući klasu B, C i D
- oštećenje (penicilin-vezujućih proteina engl. *penicillin-binding proteins* PBSs) koje smanjuje afinitet antibakterijskog leka prema ciljnoj strukturi.

Nepropustljivost bakterija ili mehanizam efluks pumpe može uzrokovati ili dovesti do bakterijske rezistencije, posebno Gram-negativnih bakterija.

Granice osetljivosti

Granične vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracija amoksicilina i klavulanske kiseline određene su od strane Evropske komisije za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST).

Mikroorganizam	Granična vrednost osetljivosti (mikrograma/mL)	
	Osetljiv	Rezistentan
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus spp.</i>	Napomena ^{2a, 3a, 3b, 4}	Napomena ^{2a, 3a, 3b, 4}
<i>Enterococcus spp.</i> ⁷	$\leq 4^{1,5}$	$> 8^{1,5}$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> , ^{2b,8} (indikacije sem meningitisa)	Napomena ^{2b}	Napomena ^{2b}
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	$\leq 0,5^{1,6}$	$> 1^{1,6}$
Enterobakterije kod nekomplikovanih infekcija urinarnog trakta	$\leq 32^1$	$> 32^1$
Gram-negativne anaerobne bakterije	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Gram-pozitivne anaerobne bakterije (izuzev <i>Clostridioides difficile</i>)	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Granične vrednosti bez obzira na vrstu	$\leq 2^1$	$> 8^1$
Viridans grupa streptokoka ⁸	Napomena ^{2a,9}	Napomena ^{2a,9}
<i>Pasteurella multocida</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 0,001^1$	$> 8^1$

¹Za ispitivanja osetljivosti, definisana je koncentracija klavulanske kiseline od 2 mg/L.

^{2a}Granične vrednosti osetljivosti navedene u tabeli bazirane su na graničnim vrednostima za benzilpenicilin. Osetljivost se zaključuje na osnovu osetljivosti na benzilpenicilin.

^{2b} Osetljivost streptokoka grupa A, B, C i G na peniciline zaključuje se iz osetljivosti na benzilpenicilin (indikacije izuzev meningitisa) sa izuzetkom fenoksimetilpenicilina i izoksazolilpenicilina za streptokoke grupe B.

^{3a} Većina stafilokoka proizvodi penicilinazu, a neki su rezistentni na meticilin. Oba mehanizma ih čine otpornima na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin i tikarcilin. Stafilokoki koji testom pokažu osetljivost na benzilpenicilin i cefoksitin, mogu se smatrati osetljivim na sve peniciline. Stafilokoki koji su otporni na benzilpenicilin, ali su osetljivi na cefoksitin, mogu se smatrati osetljivim na kombinacije sa inhibitorima beta-laktamaze, izoksazolilpeniciline (oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin i

flukloksacilin) i nafcilin. Za lekove koji se uzimaju oralno, potrebno je voditi računa da se postigne dovoljna izloženost na mestu infekcije. Stafilokoki koji su rezistentni na cefoksitin, mogu se smatrati rezistentnim na sve peniciline.

^{3b} Većina koagulaza-negativnih stafilokoka proizvode penicilinazu a neki su rezistentni na meticilin. Oba mehanizma ih čine otpornim na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin i tikarcilin. Nijedna trenutno dostupna metoda ne može pouzdano da otkrije proizvodnju penicilinaze kod koagulaza-negativnih stafilokoka, ali rezistencija na meticilin može se otkriti putem cefoksitina, kako je opisano.

⁴ *S. saprophyticus* osetljivi na ampicilin su *mecA* negativni i osetljivi na ampicilin, amoksicilin i piperacilin (bez ili sa inhibitorom beta-laktamaze).

⁵ Osetljivost na ampicilin, amoksicilin i piperacilin (sa ili bez inhibitora beta-laktamaze) može se zaključiti na osnovu ampicilina. Rezistencija na ampicilin je neuobičajena kod *E. faecalis* (potvrđeno sa MIC), ali česta kod *E. faecium*.

⁶ Za isključivanje mehanizama rezistencije na beta-laktame koristi se oksacilinski 1 mikrograma disk screen test ili benzilpenicilinski MIC test. Kada je test negativan (zona inhibicije oksacilina ≥ 20 mm ili MIC benzilpenicilina $\leq 0,06$ mg/L), svi beta-laktamski lekovi za koje su dostupne kliničke granične vrednosti osetljivosti, mogu se smatrati osetljivim bez daljeg testiranja.

⁷ Granične vrednosti aminopenicilina kod enterokoka baziraju se na intravenskoj primeni. Oralna primena relevantna je samo za infekcije urinarnog sistema.

⁸ Dodavanje inhibitora beta-laktamaze nema kliničku korist.

⁹ Benzilpenicilin (MIC ili disk difuzija) može se koristiti da otkrije otpornost na beta-laktame kod streptokoka grupe viridans. Izolati koji se kategorišu kao negativni mogu se smatrati osetljivim na beta-laktame za koje su navedene kliničke granične vrednosti osetljivosti. Izolate koji se kategorišu kao pozitivni treba testirati na osetljivost pojedinačnih uzročnika. Za benzilpenicilin negativne izolate (MIC $\leq 0,25$ mg/L), osetljivost se može zaključiti na osnovu benzilpenicilina ili ampicilina. Za benzilpenicilin pozitivne izolate (MIC $> 0,25$ mg/L), osetljivost se izvodi na osnovu ampicilina.

Za navedene vrste mikroorganizama prevalenca rezistencije može varirati u zavisnosti od geografskog podneblja i vremenskog razdoblja, pa je poželjno postojanje lokalnih informacija o rezistenciji, posebno prilikom primene leka u terapiji teških infekcija. Ukoliko je neophodno, potrebno je potražiti savet eksperta kada je prevalenca rezistencije na lokalnom nivou takva da se dovodi u pitanje korist primene leka u terapiji bar nekih tipova infekcija.

Uobičajeno osetljive vrste
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (osetljiv na meticilin) [‡]
Koagulaza-negativni stafilokok (osetljiv na meticilin)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> i druge beta-hemolitičke streptokoke
<i>Streptococcus viridans</i> grupa
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u>
<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella</i> spp.

Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> [§]
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Prirodno rezistentni mikroorganizmi
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Ostali mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<p>§ Prirodna srednja osetljivost u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije</p> <p>£ Sve meticilin rezistentne stafilokoke su rezistentne na primenu kombinacije amoksicilin/klavulanska kiselina.</p> <p>¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> koja je rezistentna na penicilin ne treba lečiti ovom kombinacijom amoksicilin/klavulanska kiselina. Mikroorganizme koji u bilo kom stepenu pokazuju redukovanu osetljivost ne bi trebalo lečiti ovom kombinacijom lekova (videti odeljke 4.2 i 4.4).</p> <p>² Sojevi sa smanjenom osetljivošću su zabeleženi u nekim zemljama EU sa učestalošću većom od 10%.</p>

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Amoksicilin i klavulanska kiselina su u potpunosti disocirani u vodenom rastvoru pri fiziološkoj vrednosti pH. Prilikom oralne primene obe komponente se brzo i dobro resorbuju. Nakon oralne primene leka, bioraspoloživost amoksicilina i klavulanske kiseline iznosi približno 70%. Farmakokinetičke karakteristike obe komponente u plazmi su slične i vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) za svaku pojedinačnu komponentu iznosi približno jedan sat.

U tabeli ispod prikazani su farmakokinetički rezultati studije u kojoj su amoksicilin i klavulanska kiselina (tablete jačine 500 mg/125 mg, primenjene tri puta dnevno) primenjivane u grupama zdravih ispitanika natašte.

Srednje vrednosti (\pm SD) farmakokinetičkih parametara					
Primenjene aktivne supstance	Doza	C_{max}	T_{max} *	$PIK_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
	(mg)	(mikrograma/mL)	(sat)	(mikrograma.h/mL)	(sat)

Amoksicilin					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ±8,87	1,15 ±0,20
Klavulanska kiselina					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 ±0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ±3,86	0,98 ±0,12
AMX-amoksicilin CA-klavulanska kiselina *Medijana (srednji opseg)					

Koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu postignute nakon primene kombinacije amoksicilin/klavulanska kiselina su slične koncentracijama dobijenim nakon oralne primene pojedinačnih ekvivalentnih doza amoksicilina ili klavulanske kiseline.

Distribucija

Od ukupne količine prisutne u plazmi, za proteine plazme je vezano približno 25% klavulanske kiseline i 18% amoksicilina. Prividni volumen distribucije iznosi oko 0,3-0,4 L/kg za amoksicilin i oko 0,2 L/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primene i amoksicilin i klavulanska kiselina nađeni su u žučnoj kesi, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu, sinovijalnim i peritonealnim tečnostima, žuči i gnoju.

Amoksicilin se ne distribuira adekvatno u cerebrospinalnu tečnost.

Na osnovu studija sprovedenih na životinjama, nema dokaza o značajnom zadržavanju bilo koje od aktivnih supstanci u tkivima. Moguća je detekcija amoksicilina u majčinom mleku, kao i većine penicilinskih lekova. Takođe je moguća detekcija klavulanske kiseline u tragovima u majčinom mleku (videti odeljak 4.6).

I amoksicilin i klavulanska kiselina prolaze kroz placentalnu barijeru (videti odeljak 4.6).

Biotransformacija

Amoksicilin se delom izlučuje urinom u obliku inaktivne peniciloiinske kiseline u količinama ekvivalentnim od 10 do 25% početne doze. Klavulanska kiselina podleže intenzivnom metabolizmu kod ljudi i eliminiše se putem urina i fecesa u obliku ugljen-dioksida u izdahnutom vazduhu.

Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksicilina je preko bubrega a za klavulansku kiselinu je putem bubrega kao i drugim mehanizmima.

Amoksicilin/klavulanska kiselina kod zdravih ispitanika imaju srednje poluvreme eliminacije oko jedan sat i srednji ukupni klirens približno 25 L/sat. Približno 60-70% amoksicilina i oko 40-65% klavulanske kiseline se izlučuje nepromenjeno putem urina, u prvih 6 sati nakon primene pojedinačne doze kombinacije amoksicilin/klavulanska kiselina tabletama u dozi od 250 mg/125 mg ili 500 mg/125 mg.

Rezultati iz različitih studija su pokazali da se 50-85% amoksicilina i 27-60% klavulanske kiseline izluči urinom u toku 24 sata. U slučaju klavulanske kiseline, velika količina leka se izlučuje u prva 2 sata nakon primene leka.

Istovremena primena sa probenecidom odlaže ekskreciju amoksicilina, ali nema uticaja na izlučivanje klavulanske kiseline (videti odeljak 4.5).

Uzrast

Poluvreme eliminacije amoksicilina je približno isto kod dece starosti tri meseca do 2 godine kao i kod starije dece i odraslih. Kod jako male dece (uključujući i prevrmeno rođenu decu) u prvoj nedelji života amoksicilin ne bi trebalo primenjivati više od dva puta dnevno s obzirom na nedovoljno razvijen mehanizam eliminacije putem bubrega. S obzirom na to da kod starijih pacijenata postoji verovatnoća da je funkcija bubrega smanjena, potreban je oprez prilikom propisivanja doze a od koristi može biti i praćenje funkcije bubrega.

Pol

Tokom oralne primene kombinacije amoksicilin/klavulanska kiselina kod zdravih ispitanika muškog i ženskog pola nije bilo značajnog uticaja na farmakokinetiku bilo amoksicilina, bilo klavulanske kiseline.

Oštećenje funkcije bubrega

Ukupan klirens seruma za amoksicilin i klavulansku kiselinu se smanjuje proporcionalno smanjenju bubrežne funkcije. Smanjenje klirensa je izraženije za amoksicilin, nego za klavulansku kiselinu, jer se veći deo amoksicilina izlučuje putem bubrega. Zbog toga je kod oštećenja funkcije bubrega neophodno da se primenjenim dozama leka spreči neželjena akumulacija amoksicilina uz održavanje adekvatne količine klavulanske kiseline (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Lek s oprezom dozirati kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre uz redovno praćenje funkcije jetre u pravilnim vremenskim intervalima.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne pokazuju poseban rizik kod ljudi na osnovu ispitivanja farmakološke bezbednosti, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

Klinička ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza amoksicilina/klavulanske kiseline, sprovedena na psima pokazala su pojavu gastrične iritacije i povraćanja kao i prebojenost jezika.

Ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedena sa kombinacijom amoksicilin/klavulanska kiselina, kao ni sa njihovim pojedinačnim komponentama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Panklav, (500 mg/125 mg), film tablete

Jezgro tablete:

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Natrijum-skroboglikolat (tip A);

Celuloza, mikrokristalna;

Magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

Hipromeloza 15cp;

Propilenglikol;

Titan-dioksid E171, C.I.77891.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 14 dana.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju zaštićeno od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Panklav, (500 mg/125 mg), film tablete

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica od tamnog stakla (tip III) sa plastičnim LDPE zatvaračem koji sadrži silikagel, u kojoj se nalazi 20 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica sa 20 film tableta (ukupno 20 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000457690 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 17.12.2018.

Datum obnove dozvole: 11.06.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2024.