SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice 1000 mg/200 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1000 mg amoksicilina (u obliku amoksicilinnatrija) i 200 mg klavulanske kiseline (u obliku kalijevog klavulanata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna bočica sadrži 39,3 mg kalija i 62,9 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.
Bijeli do gotovo bijeli sterilni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice indiciran je za liječenje sljedećih infekcija u odraslih, adolescenata i djece (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1):

- teških infekcija uha, nosa i grla (kao što su mastoiditis, peritonzilarne infekcije, epiglotitis i sinusitis kada je praćen teškim sistemskim znakovima i simptomima)
- akutnih egzacerbacija kroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticiranih)
- izvanbolnički stečene upale pluća
- cistitsa
- pijelonefritisa
- infekcija kože i mekog tkiva posebice celulitisa, ugriza životinja, teških dentalnih apscesa sa širećim celulitisom
- infekcija kostiju i zglobova, posebice osteomijelitisa
- intraabdominalnih infekcija
- infekcija spolnih organa kod žena.

Profilaksa infekcija povezanih s većim kirurškim zahvatima kod odraslih poput onih koji uključuju:

- gastrointestinalni trakt
- zdjeličnu šupljinu
- glavu i vrat
- operacije bilijarnog trakta.

Potrebno je pridržavati se službenih smjernica o odgovarajućoj uporabi antibiotika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doze su izražene kao sadržaj amoksicilina i klavulanske kiseline osim kada su doze navedene samo za

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

zasebne komponente.

Kod odabira doze lijeka Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice za liječenje pojedinačnih infekcija treba uzeti u obzir:
- očekivane uzročnike i njihovu vjerojatnu osjetljivost na antibiotike (vidjeti dio 4.4.)
- težinu i mjesto infekcije
- dob, tjelesnu težinu i bubrežnu funkciju bolesnika kao što je prikazano u nastavku.

Ako je potrebno, treba razmotriti primjenu drugih doza i oblika kombinacije amoksicilina/klavulanske kiseline (npr. onih koji osiguravaju veće doze amoksicilina i/ili druge omjere amoksicilina u odnosu na klavulansku kiselinu) (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1).

Kada se primjenjuje kako je preporučeno u nastavku Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice prašak za otopinu za injekciju/infuziju osigurava ukupnu dnevnu dozu od 3000 mg amoksicilina i 600 mg klavulanske kiseline. Ako se smatra da je potrebna viša dnevna doza amoksicilina, preporučuje se odabir drugog, intravenskog oblika amoksicilina/klavulanske kiseline kako bi se izbjegla primjena nepotrebnih visokih dnevnih doza klavulanske kiseline.

Trajanje liječenja treba odrediti prema reakciji bolesnika na liječenje. Neke infekcije (npr. osteomijelitis) zahtijevaju dulje liječenje. Liječenje ne smije biti dulje od 14 dana bez ponovnog liječničkog pregleda (vidjeti dio 4.4 koji se odnosi na produljeno liječenje).

Potrebno je pridržavati se lokalnih smjernica o odgovarajućoj učestalosti doziranja amoksicilina/ klavulanske kiseline

Odrasli, adolescenti i djeca ≥ 40 kg

Za liječenje infekcija koje su navedene u dijelu 4.1: 1000 mg/200 mg svakih 8 sati

Za kiruršku profilaksu u odraslih	Za kirurške zahvate koji traju manje od jednog sata, preporučena doza amoksicilina/ klavulanske kiseline je 1000 mg/200 mg do 2000 mg/200 mg pri uvođenju u anesteziju (doze od 2000 mg/200 mg mogu se postići primjenom drugog, intravenskog oblika amoksicilina/klavulanske kiseline). Za kirurške zahvate koji traju dulje od jednog sata, preporučena doza amoksicilina/ klavulanske kiseline je od 1000 mg/200 mg do 2000 mg/200 mg pri uvođenju u anesteziju, do 3 doze od 1000 mg/200 mg unutar 24 sata. Jasni klinički znakovi infekcije pri operaciji zahtijevat će uobičajen način intravenskog ili oralnog postoperativnog liječenja.

Djeca < 40 kg

Preporučene doze:
- *Djeca stara 3 mjeseca i starija:* 25 mg/5 mg po kg svakih 8 sati.
- *Djeca mlađa od 3 mjeseca ili lakša od 4 kg:* 25 mg/5 mg po kg svakih 12 sati.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje doze temelji se na najvećoj preporučenoj količini amoksicilina.
Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s klirensom kreatinina (CrCl) većim od 30 ml/min.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Odrasli, adolescenti i djeca ≥ 40 kg

CrCl: 10 – 30 ml/min	Početna doza od 1000 mg/200 mg, a zatim 500 mg/100 mg dva puta dnevno
CrCl: < 10 ml/min	Početna doza od 1000 mg/200 mg, a zatim 500 mg/100 mg svaka 24 sata

Hemodijaliza	Početna doza od 1000 mg/200 mg, a zatim 500 mg/100 mg svaka 24 sata, te dodatna doza od 500 mg/100 mg na kraju svake dijalize (obzirom da su koncentracije i amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu smanjene).

Djeca < 40 kg

CrCl: 10 – 30 ml/min	25 mg/5 mg po kg svakih 12 sati
CrCl: < 10 ml/min	25 mg/5 mg po kg svaka 24 sata
Hemodijaliza	25 mg/5 mg po kg svaka 24 sata te dodatno doza od 12,5 mg/2,5 mg po kg na kraju svake dijalize (obzirom da su koncentracije i amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu smanjene).

Oštećenje funkcije jetre

Oprezno odrediti režim doziranja i pratiti funkciju jetre u pravilnim intervalima (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Način primjene

Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice primjenjuje se intravenski.

Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice se može primijeniti bilo sporom intravenskom injekcijom u trajanju od 3 do 4 minute izravno u venu ili putem kanile, odnosno infuzijom u trajanju od 30 do 40 minuta.

Lijek Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice nije prikladan za intramuskularnu primjenu.

Djeci mlađoj od 3 mjeseca lijek Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice treba davati samo kao infuziju.

Liječenje lijekom Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice moguće je započeti intravenskim oblikom lijeka te ga dovršiti odgovarajućim oralnim oblikom koji se smatra prikladnim za pojedinog bolesnika.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđenju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili bilo koji drugi penicilin.
- Teška neposredna reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaksija) na druge beta-laktamske antibiotike (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.
- Žutica ili oštećenje funkcije jetre zbog primjene amoksicilina/klavulanske kiseline u anamnezi (vidjeti dio 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije započinjanja liječenja amoksicilinom/klavulanskom kiselinom treba pažljivo ispitati postojanje prijašnjih reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili na druge beta-laktamske antibiotike (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).
U bolesnika liječenih penicilinom prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne reakcije i teške kožne nuspojave) koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Reakcije preosjetljivosti mogu progredirati i do Kounisova sindroma, ozbiljne alergijske reakcije koja može dovesti do infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8). Vjerojatnije je da će te reakcije nastupiti u bolesnika koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti na penicilin i u bolesnika s atopijom. Ako se pojavi alergijska reakcija, mora se prekinuti liječenje amoksicilinom/klavulanskom kiselinom te uvesti prikladna zamjenska terapija.

Prijavljeni su slučajevi sindroma enterokolitisa izazvanog lijekom (engl. *drug-induced enterocolitis syndrome*, DIES), prvenstveno u djece liječene amoksicilinom (vidjeti dio 4.8). DIES je alergijska reakcija čiji je glavni simptom dugotrajno povraćanje (1 – 4 sata nakon primjene lijeka) uz izostanak kožnih ili respiratornih simptoma. Dodatni simptomi mogu uključivati bol u trbuhu, proljev, nizak krvni tlak ili leukocitozu s neutrofilijom. Zabilježeni su i teški slučajevi, uključujući progresiju do šoka.

Ako se dokaže da je infekcija uzrokovana organizmima osjetljivim na amoksicilin, treba razmotriti prelazak s amoksicilina/klavulanske kiseline na amoksicilin u skladu sa službenim smjernicama.

Ovaj oblik amoksicilina/klavulanske kiseline možda nije prikladan za primjenu kada postoji visok rizik da pretpostavljeni uzročnici imaju otpornost na beta-laktamske antibiotike što nije posredovano beta-laktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Budući da nisu dostupni specifični podaci za T>MIC, a podaci za usporedive oralne oblike su granični, ovaj oblik (bez dodatnog amoksicilina) možda nije prikladan za liječenje infekcija uzrokovanih bakterijom *S. pneumoniae* rezistentnom na penicilin.

Konvulzije se mogu pojaviti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili u onih koji primaju visoke doze (vidjeti dio 4.8).

Amoksicilin/klavulanska kiselina treba se izbjegavati ako se sumnja na infektivnu mononukleozu jer je pojava morbiliformnog osipa povezana s tim stanjem nakon primjene amoksicilina.

Istodobna primjena alopurinola tijekom liječenja amoksicilinom može povećati vjerojatnost kožnih alergijskih reakcija.

Produljena primjena može povremeno dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama.

Pojava generaliziranog eritema praćenog povišenjem temperature povezanog s razvojem pustula na početku liječenja može biti simptom akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti dio 4.8). Ta reakcija zahtijeva prekid primjene lijeka Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice i kontraindicira svaku daljnju primjenu amoksicilina.

Amoksicilin/klavulansku kiselinu treba se primjenjivati s oprezom u bolesnika s dokazanim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.8).

Problemi povezani s jetrom zabilježeni su pretežno u muškaraca i starijih bolesnika i mogu biti povezani s produljenim liječenjem. Vrlo su rijetko zabilježeni u djece. U svim populacijama, znakovi i simptomi se obično javljaju tijekom ili kratko nakon prestanka liječenja, ali u nekim slučajevima ne postaju očiti do nekoliko tjedana nakon završetka liječenja. Uglavnom su reverzibilni.

Problemi povezani s jetrom mogu biti ozbiljni i u izuzetno rijetkim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi. To je uglavnom uvijek bio slučaj u bolesnika s ozbiljnom osnovnom bolesti ili u onih koji su istodobno uzimali lijekove za koje je poznato da imaju mogući utjecaj na jetru (vidjeti dio 4.8.).

Kolitis povezan s primjenom antibiotika prijavljen je kod gotovo svih antibakterijskih lijekova, uključujući amoksicilin, i može imati raspon težine od blagog do po život opasnog (vidjeti dio 4.8). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika s dijarejom tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ako se pojavi kolitis povezan s primjenom antibiotika, liječenje lijekom Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice treba odmah prekinuti, posavjetovati se s liječnikom i započeti prikladnu terapiju.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

U tom slučaju kontraindicirani su antiperistaltici.
Tijekom produljenog liječenja preporučuje se periodično provjeravati funkcije organskih sustava, uključujući bubrežnu, jetrenu i hematopoetsku funkciju.

Rijetko je zabilježeno produljeno protrombinsko vrijeme kod bolesnika koji primaju amoksicilin/ klavulansku kiselinu.
Potrebno je primijeniti odgovarajuće praćenje kod istodobne primjene antikoagulansa. Može biti potrebno prilagoditi dozu oralnog antikoagulansa kako bi se održala željena razina antikoagulacije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, doziranje treba prilagoditi stupnju oštećenja (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika sa smanjenim izlučivanjem urina, vrlo je rijetko zabilježena kristalurija (uključujući akutno oštećenje bubrega), pretežno kod parenteralne terapije. Tijekom primjene visokih doza amoksicilina preporučuje se održavati odgovarajući unos tekućine i izlučivanje mokraće kako bi se smanjila mogućnost nastupa amoksicilinom izazvane kristalurije. U bolesnika s urinarnim kateterom treba redovito provjeravati njegovu prohodnost (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Tijekom liječenja amoksicilinom treba primijeniti enzimsku metodu glukoza-oksidaze za ispitivanje prisutnosti glukoze u urinu zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata prilikom primjene neenzimskih metoda.

Prisutnost klavulanske kiseline u lijeku Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice može uzrokovati nespecifično vezanje IgG-a i albumina na membrane eritrocita što dovodi do lažno pozitivnog Coombsovog testa.

Zabilježeni su pozitivni rezultati Bio-Rad Laboratoriesa Platelia *Aspergillus* EIA testa u bolesnika koji uzimaju amoksicilin/klavulansku kiselinu, a u kojih je naknadno dokazano da nemaju infekciju gljivicom *Aspergillus*. Zabilježene su ukrižene reakcije polisaharida koji ne potječu od roda *Aspergillus* i polifuranoza u Bio-Rad Laboratoriesa Platelia *Aspergillus* EIA testu. Stoga se pozitivni rezultati testova u bolesnika koji primaju amoksicilin/klavulansku kiselinu trebaju tumačiti s oprezom i potvrditi drugim dijagnostičkim metodama.

Ovaj lijek sadrži 62,9 mg (2,7 mmol) natrija po bočici, što odgovara 3,14 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 39,3 mg (1,0 mmol) kalija po bočici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija. Može uzrokovati bol na mjestu primjene injekcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oralni antikoagulansi
Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici široko se primjenjuju u praksi bez zabilježenih interakcija. Međutim, u literaturi postoje slučajevi s povišenim INR-om (engl. *international normalised ratio*) u bolesnika koji su na liječenju acenokumarolom ili varfarinom i kojima je propisano liječenje amoksicilinom. Ako je potrebna istodobna primjena, treba pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili INR pri dodavanju ili prekidu davanja amoksicilina. Osim toga, možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Metotreksat
Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata uzrokujući moguće povećanje toksičnosti.

Probenecid
Istodobna primjena probenecida se ne preporučuje. Probenecid smanjuje bubrežnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istodobna primjena probenecida može dovesti do povišenih i produljenih razina

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

Mofetilmikofenolat
U bolesnika koji dobivaju mofetilmikofenolat, zabilježeno je smanjenje najniže koncentracije aktivnog metabolita, mikofenolne kiseline (MPA) na oko 50 %, odmah nakon istodobne oralne primjene amoksicilina s klavulanskom kiselinom. Promjene razine koncentracije neposredno prije davanja sljedeće doze možda nisu točan pokazatelj promjene u ukupnoj izloženosti MPA. Stoga, promjena doze mofetilmikofenolata obično nije potrebna u odsutnosti kliničkih dokaza disfunkcije presatka. Međutim, strogi klinički nadzor treba biti proveden tijekom kombinacije i kratko nakon liječenja antibiotikom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Ograničeni podaci o primjeni amoksicilina/klavulanske kiseline tijekom trudnoće u ljudi ne ukazuju na povećani rizik od kongenitalnih malformacija. U jednom ispitivanju u žena koje su imale prsnuće plodnih ovojnica prije termina, zabilježeno je da profilaktička primjena amoksicilina/klavulanske kiseline može biti povezana s povećanim rizikom od nekrotizirajućeg enterokolitisa u novorođenčadi. Treba izbjegavati primjenu u trudnoći, osim u slučaju kada liječnik smatra da je takvo liječenje neophodno.

Dojenje
Obje djelatne tvari izlučuju se u majčino mlijeko (nisu poznati učinci klavulanske kiseline na dojenče). Posljedično, mogući su proljev i gljivična infekcija sluznica u dojenčeta te će možda trebati prekinuti dojenje. Treba uzeti u obzir mogućnost senzibilizacije. Amoksicilin/klavulanska kiselina smije se primjenjivati tijekom dojenja samo nakon što nadležni liječnik procjeni omjer koristi i rizika.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ipak, mogu se javiti nuspojave (npr. alergijske reakcije, omaglica, konvulzije) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave su proljev, mučnina i povraćanje.

Prijavljene nuspojave dobivene iz kliničkih ispitivanja i praćenja amoksicilina/klavulanske kiseline nakon stavljanja lijeka u promet, razvrstane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i navedene su u nastavku.
Nuspojave su klasificirane prema sljedećim kategorijama učestalosti
Vrlo često (≥ 1/10)
Često (≥ 1/100 i < 1/10)
Manje često (≥ 1/1 000 i < 1/100)
Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Vrlo rijetko (< 1/10 000)
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije	
mukokutana kandidijaza	često
pretjerani rast neosjetljivih mikroorganizmima	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	rijetko
trombocitopenija	rijetko

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

reverzibilna agranulocitoza	nepoznato
hemolitička anemija	nepoznato
produljeno vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme[1]	nepoznato
Poremećaji imunosnog sustava[10]	
angioneurotski edem	nepoznato
anafilaksija	nepoznato
sindrom sličan serumskoj bolesti	nepoznato
hipersenzitivni vaskulitis	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	
omaglica	manje često
glavobolja	manje često
konvulzije[2]	nepoznato
aseptični meningitis	nepoznato
Srčani poremećaji	
Kounisov sindrom	nepoznato
Krvožilni poremećaji	
tromboflebitis[3]	rijetko
Poremećaji probavnog sustava	
proljev	često
mučnina	manje često
povraćanje	manje često
indigestija	manje često
antibiotikom izazvan kolitis[4]	nepoznato
sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom	nepoznato
akutni pankreatitis	nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	
povišenje vrijednosti AST i/ili ALT[5]	manje često
hepatitis[6]	nepoznato
kolestatska žutica[6]	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva[7]	
kožni osip	manje često
pruritus	manje često
urtikarija	manje često
multiformni eritem	rijetko
Stevens-Johnsonov sindrom	nepoznato
toksična epidermalna nekroliza	nepoznato
bulozni eksfolijativni dermatitis	nepoznato
akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)[9]	nepoznato
reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	nepoznato
simetrični intertriginozni i fleksuralni egzantem povezan s lijekovima (SDRIFE)	nepoznato
linearna IgA bolest	nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
intersticijski nefritis	nepoznato
kristalurija (uključujući akutno oštećenje bubrega)[8]	nepoznato

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

[1]	Vidjeti dio 4.4
[2]	Vidjeti dio 4.4
[3]	Na mjestu primjene injekcije
[4]	Uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragijski kolitis (vidjeti dio 4.4)
[5]	Umjereno povećanje vrijednosti AST i/ili ALT primijećeno je u bolesnika liječenih beta-laktamskim antibioticima, ali značaj tih nalaza nije poznat.
[6]	Ovi su događaji zabilježeni kod primjene drugih penicilina i cefalosporina (vidjeti dio 4.4).
[7]	Ako se pojavi bilo kakva reakcija preosjetljivosti u obliku dermatitisa, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).
[8]	Vidjeti dio 4.9
[9]	Vidjeti dio 4.4
[10]	Vidjeti dijelove 4.3 i 4.4

Prijavljivanje sumnji na nuspojave
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi i znakovi predoziranja

Mogu se javiti gastrointestinalni simptomi te poremećaji ravnoteže tekućine i elektrolita. Zabilježena je amoksicilinom izazvana kristalurija, koja u nekim slučajevima može dovesti do zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.4).

Konvulzije se mogu pojaviti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili u onih koji primaju visoke doze.

Amoksicilin se može taložiti u urinarni kateter, pogotovo nakon intravenske primjene visokih doza, pa je potrebno provoditi redovite provjere prohodnosti katetera (vidjeti dio 4.4).

Liječenje intoksikacije

Gastrointestinalne simptome može se liječiti simptomatski, pazeći pri tom na ravnotežu vode/elektrolita.

Amoksicilin/klavulansku kiselinu iz cirkulacije se može odstraniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kombinacije penicilina, uključujući inhibitore beta-laktamaza; ATK oznaka: J01CR02.

Mehanizam djelovanja
Amoksicilin je polusintetski penicilin (beta-laktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (često nazvani penicilin-vezujući proteini, PBP) u biosintezi bakterijskog peptidoglikana, sastavnog dijela bakterijske stanične stijenke. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do slabljenja stanične stijenke nakon čega obično slijedi liza i smrt stanice.

Amoksicilin je osjetljiv na razgradnju beta-laktamazama koje proizvode rezistentne bakterije tako da spektar njegovog djelovanja kada je primijenjen samostalno ne obuhvaća bakterije koje proizvode te enzime.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Klavulanska kiselina je beta-laktam strukturno sličan penicilinima. Ona inaktivira neke beta-laktamaze i time sprječava inaktivaciju amoksicilina. Sama klavulanska kiselina nema klinički koristan antibakterijski učinak.

Odnos farmakokinetike /farmakodinamike
Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije (T>MIC) smatra se najznačajnijom odrednicom djelotvornosti amoksicilina.

Mehanizam rezistencije
Dva glavna mehanizma rezistencije na amoksicilin/klavulansku kiselinu su:
- inaktivacija onim bakterijskim beta-laktamazama koje same nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući razred B, C i D.
- promjena u penicilin-vezujućim proteinima (PBP) koja smanjuje afinitet antibiotika prema cilju.

Nepropusnost bakterija ili mehanizmi izbacivanja posredstvom pumpe mogu uzrokovati ili pridonijeti bakterijskoj rezistenciji, naročito kod Gram-negativnih bakterija.

Granične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti
Kriterije za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) pri ispitivanju osjetljivosti utvrdio je *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) za amoksicilin/ klavulansku kiselinu (uključujući granične vrijednosti samo za intravensku primjenu), a navedeni su ovdje:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalencija rezistencije pojedinih vrsta bakterija može varirati ovisno o geografskom području i tijekom vremena te su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno u liječenja teških infekcija. Ako je potrebno, mora se zatražiti savjet stručnjaka kada je lokalna rezistencija takva da je djelotvornost lijeka kod pojedinih vrsta infekcija upitna.

Uobičajeno osjetljive vrste
Aerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi *Enterococcus faecalis* *Gardnerella vaginalis* *Staphylococcus aureus* (osjetljiv na meticilin)[£] Koagulaza negativni stafilokoki (osjetljivi na meticilin) *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae*[1] *Streptococcus pyogenes* i drugi beta-hemolitički streptokoki *Streptococcus viridans* skupina Aerobni, Gram-negativni mikroorganizmi *Actinobacillus actinomycetemcomitans* *Capnocytophaga* spp. *Eikenella corrodens* *Haemophilus influenzae*[2] *Moraxella catarrhalis* *Neisseria gonorrhoeae*[§] *Pasteurella multocida* Anaerobni mikroorganizmi *Bacteroides fragilis* *Fusobacterium nucleatum* *Prevotella* spp.
Vrste čija stečena otpornost može biti problematična

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Aerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi *Enterococcus faecium* [$] Aerobni, Gram-negativni mikroorganizmi *Escherichia coli* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris*
Prirodno otporni mikroorganizmi
Aerobni, Gram-negativni mikroorganizmi *Acinetobacter* sp. *Citrobacter freundii* *Enterobacter* sp. *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia* spp. *Pseudomonas* sp. *Serratia* sp. *Stenotrophomonas maltophilia* Ostali mikroorganizmi *Chlamydia trachomatis* *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*

[$] Prirodna srednja osjetljivost u nedostatku stečenog mehanizma otpornosti.
[£] Svi stafilokoki rezistentni na meticilin, otporni su na amoksicilin/klavulansku kiselinu.
[§] Svi sojevi s rezistencijom na amoksicilin koja nije posredovana beta-laktamazama, otporni su na amoksicilin/klavulansku kiselinu.
[1] Sojevi *Streptococcus pneumoniae* koji su otporni na peniciline, ne bi trebali biti liječeni kombinacijom amoksicilina/klavulanske kiseline (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)
[2] Sojevi sa smanjenom osjetljivošću zabilježeni su u nekim EU državama s učestalošću većom od 10 %.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
U nastavku su prikazani farmakokinetički rezultati ispitivanja u kojima su primjenjivani amoksicilin/klavulanska kiselina u zdravih dobrovoljaca u dozama od 500 mg/100 mg ili 1000 mg/200 mg kao bolusne intravenske injekcije.

Srednji (± SD) farmakokinetički parametri
Bolusna intravenska injekcija

Primijenjena doza	Amoksicilin				
	Doza	Srednja vršna koncentracija u serumu (µg /ml)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (h×mg/l)	Izlučeno u urinu (Urinary recovery) (%, 0 – 6 h)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
	Klavulanska kiselina				
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoksicilin, CA – klavulanska kiselina					

Distribucija
Od ukupnog sadržaja u plazmi na bjelančevine se veže oko 25 % klavulanske kiseline i 18 % amoksicilina. Prividni volumen distribucije je oko 0,3 – 0,4 l/kg za amoksicilin te oko 0,2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primjene i amoksicilin i klavulanska kiselina nađeni su u žučnom mjehuru, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu, sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, žuči i gnoju. Amoksicilin se ne distribuira adekvatno u cerebrospinalnoj tekućini.

Iz ispitivanja na životinjama ne postoje dokazi o značajnom zadržavanju tvari u tkivu koje potječu od obje komponente lijeka. Amoksicilin se, kao i većina penicilina, može naći u majčinom mlijeku. Klavulanska kiselina se u tragovima može naći u majčinom mlijeku (vidjeti dio 4.6).
Pokazalo se da i amoksicilin i klavulanska kiselina prolaze kroz placentarnu barijeru (vidjeti dio 4.6).

Biotransformacija
Amoksicilin se djelomično izlučuje urinom kao neaktivna peniciloična kiselina u količinama ekvivalentnim do 10 - 25 % početne doze. Klavulanska kiselina se ekstenzivno metabolizira u ljudi i eliminira u urin i feces te kao ugljični dioksid u izdahu.

Eliminacija
Glavni put eliminacije amoksicilina je putem bubrega, dok se klavulanska kiselina izlučuje i bubrezima i drugim mehanizmima.

Amoksicilin i klavulanska kiselina imaju poluvrijeme eliminacije oko jedan sat i srednji ukupni klirens oko 25 l/h kod zdravih ljudi. U urin se u nepromijenjenom obliku izluči približno 60 – 70 % amoksicilina i približno 40 – 65 % klavulanske kiseline tijekom prvih 6 sati nakon primjene jedne 500 mg/100 mg ili jedne 1000 mg/200 mg bolusne intravenske injekcije. Različitim ispitivanjima je dokazano da se u urin izluči 50 – 85 % amoksicilina i 27 – 60 % klavulanske kiseline tijekom 24 sata. Najveća količina klavulanske kiseline izluči se tijekom prva dva sata nakon primjene.

Istodobna primjena probenecida usporava izlučivanje amoksicilina, ali ne odgađa izlučivanje klavulanske kiseline putem bubrega (vidjeti dio 4.5).

Dob
Poluvrijeme eliminacije amoksicilina slično je u djece u dobi od oko 3 mjeseca do 2 godine kao i u starije djece i u odraslih. Kod vrlo male djece (uključujući nedonoščad) ne bi trebalo primjenjivati lijek više od dva puta dnevno tijekom prvog tjedna života s obzirom na nedovoljno razvijen mehanizam bubrežne eliminacije. Treba pripaziti na odabir doze kod starijih bolesnika obzirom da je veća vjerojatnost da imaju smanjenu bubrežnu funkciju te je korisno pratiti istu.

Oštećenje funkcije bubrega
Ukupni klirens seruma za amoksicilin/klavulansku kiselinu smanjuje se proporcionalno sa smanjenjem bubrežne funkcije. Smanjenje klirensa je izraženije za amoksicilin nego za klavulansku kiselinu, jer se veći udio amoksicilina izlučuje putem bubrega. Stoga doziranje kod ljudi s oštećenjem funkcije bubrega mora spriječiti pretjeranu akumulaciju amoksicilina uz održavanje dovoljne količine klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.2).

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, lijek treba oprezno dozirati i pratiti funkciju jetre u redovitim intervalima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza amoksicilina/klavulanske kiseline na psima rezultiralo je nadraženošću želuca, povraćanjem i promjenom boje jezika.

Nije provedeno ispitivanje kancerogenosti amoksicilina/klavulanske kiseline ili njegovih komponenti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.
Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice ne smije se miješati s krvnim pripravcima, drugim proteinskim tekućinama npr. proteinskim hidrolizatima ni s intravenskim lipidnim emulzijama. Ako se propisuje istodobno s aminoglikozidom, antibiotici se ne smiju miješati u istoj štrcaljki, spremniku za intravensku tekućinu niti infuzijskom setu zbog gubitka djelotvornosti aminoglikozida u tim uvjetima.

Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice se ne smije miješati s otopinama koje sadrže glukozu, dekstran ili bikarbonat.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon rekonstitucije:
Rekonstituiranu otopinu na 25 °C treba primijeniti odmah (unutar najviše 20 minuta) ili se mora razrijediti.

Nakon razrjeđivanja:
Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene opisana je u dijelu 6.6.
S mikrobiološkog stajališta, osim ako način otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom i prije same primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju.
Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđenja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1, 10, 25 ili 50 bezbojnih bočica od stakla tipa III, zatvorenih ružičastim ili sivim bromobutilnim gumenim čepom, aluminijskom kapicom i crvenim PP „flip off“ diskom, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu primjenu. Baciti svu neiskorištenu otopinu.
Rekonstitucija/razrjeđivanje mora se provoditi u aseptičnim uvjetima. Otopinu je potrebno vizualno pregledati na postojanje čestica i promjene boje prije same primjene.

Otopinu se smije primijeniti samo ako je bistra i ako ne sadrži čestice.

Bočice lijeka Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice nisu prikladne za višekratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Priprema otopina za intravensku injekciju
Voda za injekcije (Ph. Eur.) je uobičajeno otapalo. Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice 1000 mg/200 mg otapa se u 20 ml otapala. 20 ml otapala i 1000 mg/200 mg sterilne smjese (što odgovara 1000 mg amoksicilina i 200 mg klavulanske kiseline) daje ukupan volumen od 20,9 ml otopine koncentracije 47,85/9,57 mg/ml.
Tijekom rekonstitucije, može doći do privremene promjene boje u ružičastu. Rekonstituirana otopina obično je bezbojna do žute boje.
Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice koji se daje kao bolusna injekcija mora se primijeniti unutar 20 minuta nakon rekonstitucije.

Priprema otopina za intravensku infuziju
Lijek Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice treba rekonstituirati na način opisan u dijelu *Priprema otopina za intravensku injekciju.*
Rekonstituiranu otopinu treba bez odgode dodati u 100 ml infuzijske tekućine pomoću mini vrećice ili „in-line" birete.

Razrijeđena otopina za intravensku infuziju
Rekonstituirana otopina lijeka Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice razrijeđena u vodi za injekcije, 0,9 %-tnoj otopini natrijeva klorida, Ringerovoj otopini, Hartmannovoj otopini ili 0,3 %-tnoj otopini kalijeva klorida te 0,9 %-tnoj otopini natrijeva klorida bezbojna je, bistra i bez vidljivih čestica.
Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene navedena je u tablici u nastavku.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako način otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, rekonstituirana i razrijeđena otopina (1 rekonstituirana bočica u volumenu od najmanje 100 ml otopine za infuziju) treba se primijeniti odmah.
Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom i prije same primjene odgovornost su korisnika.

Intravenska injekcija	Razdoblje stabilnosti na 25 °C
voda za injekcije (Ph. Eur.)	2 sata
otopina natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %)	2 sata
složena otopina natrijevog klorida za injekciju (Ringerova otopina)	2 sata
složena otopina natrijevog laktata za intravensku infuziju (otopina Ringerovog laktata, Hartmannova otopina)	2 sata
0,3 %-tni kalijev klorid i 0,9 %-tni natrijev klorid za intravensku infuziju	2 sata

Otopina za intravensku infuziju	Razdoblje stabilnosti na 5 °C
voda za injekcije (Ph. Eur.)	8 sati
natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) za i.v. infuziju	8 sati

Stabilnost otopina lijeka Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice ovisi o koncentraciji. U slučaju

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

potrebe za primjenom koncentriranijih otopina, razdoblje stabilnosti treba prilagoditi na odgovarajući način.

Lijek Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice je manje stabilan u infuzijskim otopinama koje sadrže glukozu, dekstran ili bikarbonat. Stoga se rekonstituirana otopina lijeka Amoksicilin/klavulanska kiselina Antibiotice ne smije dodavati takvim infuzijama.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Antibiotice SA
Valea Lupului 1
707410 Iasi
Rumunjska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-499090429

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ILI DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. srpnja 2026.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO