SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini SpA 1000 mg/200 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Jedna bočica sadrži 2,7 mmol (62,9 mg) natrija
Jedna bočica sadrži 1 mmol (39,3 mg) kalija

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.
Bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini SpA je indiciran za liječenje sljedećih infekcija kod odraslih i djece (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1):

- Teške infekcije uha, nosa i grla (kao što su mastoiditis, peritonzilarne infekcije, epiglotitis i sinusitis popraćen teškim sistemskim znakovima i simptomima)
- akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticirane)
- izvanbolnički stečene upale pluća
- cistitis
- pijelonefritis
- infekcije kože ili mekog tkiva, posebice celulitis, ugrizi životinja, teški zubni apscesi sa širećim celulitisom
- infekcije kostiju i zglobova, posebice osteomijelitis
- intraabdominalne infekcije
- infekcije spolnih organa kod žena

Profilaksa infekcija povezanih s većim kirurškim zahvatima poput onih koji uključuju:
- Gastrointestinalni trakt
- Pelvičnu šupljinu
- Glavu i vrat
- Bilijarni trakt

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibiotika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
Doze su izražene kao sadržaj amoksicilina i klavulanske kiseline osim kada su doze navedene kao zasebne komponente.

Za odabir doze lijeka Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini SpA

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

za liječenje pojedinačne infekcije treba uzeti u obzir:

- Očekivane patogene i njihovu vjerojatnu osjetljivost na antibakterijske agense (vidjeti dio 4.4)
- Težinu i mjesto infekcije
- Dob, težinu i bubrežnu funkciju bolesnika kao što je prikazano ispod.

Prema potrebi treba razmotriti primjenu drugih doza i oblika lijeka Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini SpA (npr. onih koji osiguravaju više doze amoksicilina i/ili druge omjere amoksicilina u odnosu na klavulansku kiselinu) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Kada se primjenjuje kako je dolje preporučeno ovaj prašak za otopinu za injekciju/infuziju osigurava dnevnu dozu od 3000 mg amoksicilina i 600 mg klavulanske kiseline. Ako se smatra da je potrebna viša dnevna doza amoksicilina, preporučuje se odabir amoksicilina i klavulanske kiseline s drugom omjerom djelatnih tvari za intravensku primjenu kako bi se izbjegla primjena nepotrebno visokih doza klavulanske kiseline.

Trajanje liječenja treba odrediti prema odgovoru bolesnika na liječenje. Neke infekcije (npr. osteomijelitis) zahtijevaju dulji period liječenja. Liječenje ne bi trebalo trajati dulje od 14 dana bez ponovnog liječničkog pregleda (vidjeti dio 4.4. koji se odnosi na produljeno liječenje).

Potrebno je uzeti u obzir lokalne smjernice o odgovarajućoj učestalosti doziranja amoksicilina i klavulanske kiseline.

Odrasli i djeca ≥ 40 kg
Za liječenje infekcija koje su navedene u dijelu 4.1: amoksicilin/klavulanska kiselina 1000 mg/200 mg svakih 8 sati

Za kiruršku profilaksu	Za zahvate koji traju kraće od sat vremena, pri uvođenju u anesteziju preporučene doze amoksicilina i klavulanske kiseline su: 1000 mg/200 mg do 2000 mg/200 mg (doze od 2000mg/200 mg mogu se dobiti primjenom drugih doza i oblika lijeka za intravensku primjenu koji sadrži amoksicilin i klavulansku kiselinu. Za zahvate koji traju dulje od sat vremena, pri uvođenju u anesteziju, preporučene doze amoksicilina i klavulanske kiseline su: 1000 mg/200 mg do 2000 mg/200 mg do ukupno 3 doze od 1000 mg/200 mg u 24 sata. Jasni klinički znakovi infekcije pri operaciji zahtijevat će postoperativno uobičajeni ciklus liječenja intravenski ili peroralno.

Djeca < 40 kg
Preporučene doze:

- *Djeca od navršenih 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 potrebna prilagodba doze.

Oštećenje bubrega
Prilagodba doze temelji se na maksimalnoj preporučenoj količini amoksicilina.
Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s klirensom kreatinina (CrCl) većim od 30 ml/min.

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

Odrasli i djeca ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Početna doza od 1000 mg/200 mg i potom 500 mg/100 mg dva puta dnevno.
CrCl < 10 ml/min	Početna doza od 1000 mg/200 mg i potom 500 mg/100 mg svaka 24 sata
Hemodijaliza	Početna doza od 1000 mg/200 mg i potom 500 mg/100 mg svaka 24 sata te dodatno doza od 500 mg/100 mg na kraju dijalize (s obzirom da su serumske koncentracije i amoksicilina i klavulanske kiseline 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 dijalize (s obzirom da su serumske koncentracije i amoksicilina i klavulanske kiseline smanjene).

Oštećenje funkcije jetre

Treba dozirati uz oprez i pratiti jetrenu funkciju u pravilnim razmacima (vidjeti dijelove 4.3 and 4.4).

Način primjene

Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini SpA se primjenjuje intravenski.

Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini SpA može se primijeniti bilo kao polagana intravenska injekcija tijekom perioda od 3 do 4 minute direktno u venu ili kroz postavljeni intravenski put ili infuzijom tijekom 30 do 40 minuta. Lijek Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini SpA nije prikladan za intramuskularnu primjenu.

Kod djece mlađe od 3 mjeseca, lijek Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini SpA se treba primijeniti isključivo putem infuzije.

Liječenje lijekom Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini SpA može se započeti intravenskim oblikom lijeka, a završiti odgovarajućim oralnim oblikom lijeka koji se smatra prikladnom za pojedinog bolesnika.

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

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili na peniciline
- Postojanje teške neposredne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksija) na ostale betalaktame (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.
- Postojanje žutice/oštećenja jetre zbog primjene amoksicilina i klavulanske kiseline u anamnezi (vidjeti dio 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije započinjanja terapije amoksicilinom i klavulanskom kiselinom treba pažljivo ispitati postojanje prijašnjih reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge betalaktame (vidjeti dijelove

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

4.3 i 4.8).

U bolesnika koji se liječe penicilinom zabilježeni su slučajevi ozbiljnih, a ponekad i fatalnih reakcija preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne reakcije i teške kožne nuspojave). 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 se takve reakcije pojaviti u osoba s anamnezom preosjetljivosti na penicillin i u bolesnika s atopijom. Ako dođe do alergijske reakcije, mora se prekinuti liječenje amoksicilinom i klavulanskom kiselinom i uvesti prikladno alternativno liječenje.

Prijavljeni su slučajevi sindroma enterokolitisa izazvanog lijekom (engl. *Drug-induced enterocolitis syndrome*, DIES), prvenstveno u djece liječene amoksicilinom/klavulanskom kiselinom (vidjeti dio 4.8). DIES je alergijska reakcija čiji je glavni simptom dugotrajno povraćanje (1-4 sata nakon uzimanja lijeka) uz izostanak alergijskih kožnih ili respiratornih simptoma. Dodatni simptomi mogu uključivati bol u abdomenu, proljev, hipotenziju ili leukocitozu praćenu neutrofilijom. Zabilježeni su teški slučajevi, uključujući progresiju do šoka.

U slučaju kada je dokazano da je infekcija uzrokovana mikroorganizmima osjetljivim na amoksicilin treba razmotriti prijelaz s liječenja amoksicilinom i klavulanskom kiselinom na liječenje samo amoksicilinom u skladu sa službenim smjernicama.

Lijek Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini SpA možda neće biti prikladan za upotrebu kada postoji visok rizik da su pretpostavljeni patogeni rezistentni na betalaktame što nije posredovano betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. S obzirom da ne postoje specifični podaci za T>MIC i da su podaci s usporednim oralnim oblikom granični, ovaj oblik lijeka (bez dodatnog amoksicilina) može biti neprikladan za liječenje *S. pneumoniae* rezistentnog na penicillin.

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

Amoksicilin i klavulansku kiselinu treba izbjegavati ako se sumnja na infektivnu mononukleozu s obzirom da se pojava morbiliformnog osipa povezuje s tim stanjem nakon primjene amoksicilina.

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

Produljena primjena može ponekad rezultirati pretjeranim rastom neosjetljivih mikroogranizama.

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.). Ova reakcija zahtijeva prestanak liječenja lijekom Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini SpA i kontraindicira bilo kakvu daljnju primjenu amoksicilina.

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

Događaji povezani s jetrom pretežno su zabilježeni u muškaraca i starijih bolesnika i mogu se povezati s produljenim liječenjem. Ovakvi događaji vrlo su rijetko zabilježeni kod djece. U svim populacijama znakovi i simptomi se obično pojavljuju tijekom ili kratko nakon prestanka liječenja, ali u nekim slučajevima ne postaju očiti do nekoliko tjedana nakon završetka liječenja. Uglavnom su reverzibilni. Događaji povezani s jetrom mogu biti teški, a u izuzetno rijetkim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi. To je uglavnom uvijek bio slučaj kod bolesnika s ozbiljnom osnovnom bolešću ili onih koji su istovremeno 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 agensa,

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

uključujući amoksicilin, i može imati raspon ozbiljnosti 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, treba odmah prekinuti liječenje ovim lijekom, posavjetovati se s liječnikom i započeti prikladnu terapiju. U ovom slučaju kontraindicirani su antiperistaltici.

Tijekom duljeg liječenja preporučuje se periodična procjena funkcija organskih sustava, uključujući bubrežnu, jetrenu i hematopoetsku funkciju.

Rijetko je zapaženo produženo protrombinsko vrijeme u bolesnika koji primaju amoksicilin i klavulansku kiselinu. Zbog toga treba provesti prikladno praćenje kod istodobne primjene antikoagulansa. Možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa kako bi se održao željeni stupanj antikoagulacije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

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

U bolesnika sa smanjenim izlučivanjem urina vrlo rijetko je zabilježena kristalurija (uključujući akutno oštećenje bubrega), pretežno kod parenteralne terapije. Tijekom primjene visokih doza amoksicilina treba održavati odgovarajući unos tekućine i izlučivanja mokraće kako bi se smanjila mogućnost razvoja amoksicilinom izazvane kristalurije. U bolesnika s urinarnim kateterom treba redovito provjeravati 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 Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini SpA može uzrokovati nespecifično vezanje IgG i albumina na membrane eritrocita što dovodi do lažno pozitivnog Coombsovog testa.

Zabilježeni su pozitivni rezultati Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testova u bolesnika koji uzimaju kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline, a u kojih je naknadno dokazano da nemaju *Aspergillus* infekciju. Zabilježene su križne reakcije polisaharida koji ne potječu od roda *Aspergillus* i polifuranoza u Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA testovima. Stoga se pozitivni rezultati testova u bolesnika koji primaju amoksicilin i klavulansku kiselinu trebaju tumačiti s oprezom i potvrditi drugim dijagnostičkim metodama.

Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini SpA 1000 mg/200 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Ovaj lijek sadrži 62,9 mg natrija po bočici, što odgovara 3,14% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini SpA 1000 mg/200 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Ovaj lijek sadrži 39,3 mg (1 mmol) kalija po bočici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oralni antikoagulansi
Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici se široko primjenjuju u praksi bez zabilježenih interakcija. Međutim, postoje slučajevi u literaturi s povišenim INR-om (*international normalised*

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

ratio) u bolesnika koji su na terapiji acenokumarolom ili varfarinom i kojima je propisana terapija amoksicilinom. Ako je nužna istodobna primjena, treba pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili INR uz dodavanje ili smanjivanje 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 pri tome moguće povećanje toksičnosti.

Probenecid
Ne preporučuje se istodobna primjena probenecida. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istodobna primjena probenecida može rezultirati povišenim i produljenim koncentracijama amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

Mofetilmikofenolat
Nakon početka peroralnog uzimanja amoksicilina i klavulanske kiseline u bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat prijavljeno je 50%-tno smanjenje koncentracije aktivnog metabolita mikofenolne kiseline izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze lijeka. Promjena razine izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze lijeka ne mora biti točan pokazatelj promjene u ukupnoj izloženosti mikofenolnoj kiselini. Stoga, u odsutnosti kliničkih dokaza disfunkcije presatka promjena doze mofetilmikofenolata obično nije potrebna. Međutim, poman klinički nadzor mora biti proveden tijekom kombinacije i kratko nakon liječenja antibiotikom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne utjecaje na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Ograničeni podaci o primjeni amoksicilina i klavulanske kiseline tijekom trudnoće u ljudi ne ukazuju na povišeni rizik od kongenitalnih malformacija. U jedinom ispitivanju provedenom na ženama koje su imale prsnuće plodovih ovoja prije termina zapaženo je da profilaktička upotreba amoksicilina i klavulanske kiseline može biti povezana s povišenim rizikom razvoja nekrotizirajućeg enterokolitisa u novorođenčadi. Treba izbjegavati primjenu u trudnoći, osim u slučajevima kada liječnik smatra da je takvo liječenje neophodno.

Dojenje
Obje djelatne tvari se izlučuju u majčino mlijeko (no ne zna se ništa o utjecaju klavulanske kiseline na dojenče). Posljedično, mogući su proljev i gljivična infekcija sluznica kod dojenčeta tako da će možda trebati prestati s dojenjem. Amoksicilin i klavulanska kiselina smiju se primjenjivati tijekom dojenja samo nakon što nadležni liječnik procjeni omjer koristi i rizika.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na 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 zapažene iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja amoksicilina i klavulanske kiseline razvrstane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava niže u tekstu.

Sljedeća terminologija je korištena za klasifikaciju učestalosti nuspojava:

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

Vrlo često (≥ 1/10)
Često (≥ 1/100 do < 1/10)
Manje često (≥ 1/1,000 do < 1/100)
Rijetko (≥ 1/10,000 do < 1/1,000)
Vrlo rijetko (<1/10,000)
Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz raspoloživih podataka)

MedDRA Klasifikacija Organskih Sustava	**Učestalost**	**Nuspojave**
Infekcije i infestacije	Često	Mukokutana kandidijaza
	Nepoznato	Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizmima
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Rijetko	Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju) Trombocitopenija
	Nepoznato	Reverzibilna agranulocitoza Hemolitička anemija Produženo vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme[1]
Poremećaji imunološkog sustava[10]	Nepoznato	Angioneurotski edem Anafilaksija Sindrom sličan serumskoj bolesti Hipersenzitivni vaskulitis
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Omaglica Glavobolja
	Nepoznato	Konvulzije[2] Aseptični meningitis
Krvožilni poremećaji	Rijetko	Tromboflebitis[3]
Srčani poremećaji	Nepoznato	Kounisov sindrom
Poremećaji probavnog sustava	Često	Dijareja
	Manje često	Mučnina Povraćanje Indigestija
	Nepoznato	Antibiotikom izazvan kolitis[4] Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom Akutni pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Povišenje AST i/ili ALT[5]
	Nepoznato	Hepatitis[6] Kolestatska žutica[6]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva[7]	Manje često	Osip kože Pruritus Urtikarija

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

	Rijetko	Erythema multiforme
	Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom Toksična epidermalna nekroliza Bulozni eksfolijativni dermatitis Akutna generalizirana egzantemna pustuloza (AGEP)[9] Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) Linearna IgA bolest
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Nepoznato	Intersticijski nefritis Kristalurija[8] (uključujući akutno oštećenje bubrega)

[1] Vidjeti dio 4.4
[2] Vidjeti dio 4.4
[3] Na mjestima uboda
[4] Uključuje pseudomembranski i hemoragijski kolitis (vidjeti dio 4.4)
[5] Umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a zabilježeno je kod bolesnika koji su liječeni betalaktamskih antibioticima, ali njihov značaj je nepoznat.
[6] Ovi slučajevi su zabilježeni s drugim penicilinima i cefalosporinima (vidjeti dio 4.4).
[7] Ako se pojavi bilo koja reakcija hipersenzitivnog dermatitisa, treba prestati s liječenjem (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 nuspojavu
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 i poremećaji ravnoteže tekućine i elektrolita. Zabilježena je amoksicilinom izazvana kristalurija koja u nekim slučajevima može izazvati zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4).

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

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

Liječenje intoksikacije
Gastrointestinalni simptomi se mogu liječiti simptomatski pri tome pazeći na ravnotežu tekućine i elektrolita.

Amoksicilin i klavulanska kiselina se iz cirkulacije mogu odstraniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja
Amoksicilin je polusintetski penicilin (betalaktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (često nazivani penicilin-vezujući proteini, PBPs) 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 betalaktamazama koje proizvode rezistentne bakterije tako da spektar njegovog djelovanja ne obuhvaća bakterije koje proizvode te enzime.

Klavulanska kiselina je betalaktam strukturno sličan penicilinima. Inaktivira neke enzime betalaktamaze i time sprječava inaktivaciju amoksicilina. Sama klavulanska kiselina ne proizvodi klinički koristan protubakterijski učinak.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos
Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije (T>MIC) se smatra najznačajnijom odrednicom djelotvornosti amoksicilina.

Mehanizmi rezistencije
Dva glavna mehanizma rezistencije na amoksicilin/klavulansku kiselinu su:

- Inaktivacija onim bakterijskim betalaktamazama koje same nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući razred B, C i D.
- promjena u penicilin-vezujućim proteinima (PBPs) 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
Granične vrijednosti MIK-a (minimalne inhibitorne koncentracije) za amoksicilin/kalkulantsku kiselinu određene su standardom Europskog odbora za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Granične vrijednosti ispitivanja osjetljivosti

Interpretacijski kriteriji MIK-a (minimalne inhibitorne koncentracije) za ispitivanje osjetljivosti, koje je utvrdio Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST) za amoksicilin/klavulansku kiselinu navedeni su ovdje:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Učestalost rezistencije može varirati geografski i u vremenu za određene vrste te su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno u liječenju teških infekcija. Prema potrebi treba potražiti mišljenje stručnjaka kada je lokalna učestalost rezistencije tolika da je korist agensa za neke tipove infekcija upitna.

Uobičajeno osjetljive vrste
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (osjetljiv na meticilin)[£]
Koagulaza negativni stafilokoki (osjetljivi na meticilin)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae[1]
Streptococcus pyogenes i ostali 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 rezistencija može biti problem

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
Enterococcus faecium[$]

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

Prirođeno rezistentni 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

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

$ Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije.
£ Svi stafilokoki rezistentni na meticilin otporni su na amoksicilin/klavulansku kiselinu.
§ Svi sojevi s rezistencijom na amoksicilin koja nije posredovana betalaktamazama otporni su na amoksicilin i klavulansku kiselinu.
[1] Ova kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline možda neće biti prikladna za liječenje sojeva *Streptococcus pneumoniae* koji su rezistentni na penicillin (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).
[2] Sojevi sa smanjenom osjetljivošću zabilježeni su u nekim zemljama EU s učestalošću većom od 10%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Prikazani su farmakokinetički rezultati ispitivanja u kojima su amoksicilin/klavulanska kiselina u dozi od 500 mg/100 mg ili 1000 mg/200 mg primjenjivani na grupama zdravih dobrovoljaca kao bolusne intravenske injekcije što je prikazano ispod.

Srednji (± SD) farmakokinetički parametri

Bolusna intravenska injekcija

Primijenjena doza	Doza	Srednja vršna serumska koncentracija (µg/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Izlučeno u urinu (Urinary recovery) (%, 0 do 6 h)
	Amoksicilin				
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
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 i oko 0,2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primjene, i amoksicilin i klavulanska kiselina su nađeni u žučnjaku, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu te sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, žuči i gnoju. Amoksicilin se adekvatno ne distribuira u cerebrospinalnu tekućinu.

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. I klavulanska kiselina se može naći u majčinom mlijeku u tragovima (vidjeti dio 4.6).
Pokazano je da i amoksicilin i klavulanska kiselina prelaze placentalnu barijeru (vidjeti dio 4.6).

Biotransformacija

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

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

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 u zdravih ispitanika. Tijekom 6 sati nakon primjene jedne intravenske bolus injekcije u dozi od 500 mg/100 mg ili 1000 mg/200 mg, u nepromijenjenom se obliku izluči približno 60 – 70 % amoksicilina i približno 40 – 65 % klavulanske kiseline. Različita ispitivanja su pokazala da se urinom izlučuje 50 – 85 % amoksicilina i 27 – 60 % klavulanske kiseline tijekom perioda od 24 sata. Najveća količina klavulanske kiseline izluči se tijekom prva 2 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 je slično za djecu u dobi od oko 3 mjeseca do 2 godine kao i za stariju djecu i odrasle. Kod vrlo male djece (uključujući prijevremeno rođenu novorođenčad) 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 se smanjuje proporcionalno sa smanjenjem bubrežne funkcije. Smanjenje klirensa je izraženije za amoksicilin nego za klavulansku kiselinu s obzirom da se veći udio amoksicilina izlučuje putem bubrega. Stoga doziranje u osoba s oštećenjem bubrega mora spriječiti pretjeranu akumulaciju amoksicilina uz održavanje dovoljne količine klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre
Lijek treba dozirati s oprezom bolesnicima s oštećenjem jetre i redovito pratiti jetrenu funkciju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene
Neklinički podaci ne pokazuju opasnost za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i toksičnog učinka na reprodukciju.

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

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti amoksicilina/klavulanske kiseline ili njihovih komponenti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari
Nema.

6.2 Inkompatibilnosti
Ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u odjeljku 6.6. Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini ne smije se miješati s krvnim pripravcima, ostalim proteinskim tekućinama, kao što su hidrolizati proteina, niti s intravenskim lipidnim emulzijama. Ako se propisuje istodobno s aminoglikozidom, antibiotike se ne smije miješati u štrcaljki, spremniku niti priboru za intravensku tekućinu, jer može doći do gubitka djelovanja aminoglikozida u tim uvjetima.
Otopine lijeka Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini ne smiju se

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

miješati s otopinama za infuziju koje sadržavaju glukozu, dekstran ili bikarbonat.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja ili rekonstitucije

Rekonstituirane bočice (za intravensku injekciju ili prije razrjeđivanja za infuziju)

Rekonstituiranu otopinu (jednu bočicu od 500 mg/100 mg u 10 ml vode za injekcije, odnosno jednu bočicu od 1000 mg/200 mg u 20 ml vode za injekcije) treba upotrijebiti odmah, odnosno unutar 15 minuta, ili je dodatno razrijediti za intravensku infuziju.

Rekonstituirana i razrijeđena otopina (za intravensku infuziju)

Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je nakon rekonstitucije i daljnjeg razrjeđivanja do 50 ml (500 mg/100 mg), odnosno 100 ml (1000 mg/200 mg), kako je prikazano u sljedećoj tablici:

Otopina za infuziju	**Temperatura čuvanja otopine**	
	5°C	**25°C**
Voda za injekcije	1h	1h
Natrijev klorid 0,9 %, otopina za infuziju	1h	1h
Ringerova otopina	-	1h
Hartmannova otopina; Ringer-laktatna otopina	-	1h
Kalijev klorid 0,3 % i natrijev klorid 0,9 %, otopina za infuziju	-	1h

S mikrobiološkog gledišta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom primjene odgovornost su korisnika te ne smiju biti dulji od prethodno navedenih vremena za kemijsku i fizikalnu stabilnost tijekom primjene.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica (Ph. Eur. tip III) zatvorena klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom.

Sadržaj pakiranja: 1 ili 10 bočica u kartonskoj kutiji

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu. Neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti.

Rekonstituciju/razrjeđivanje treba provoditi u aseptičnim uvjetima. Otopinu prije primjene treba vizualno pregledati da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju. Otopina se smije upotrijebiti samo ako je bistra i bez vidljivih čestica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

Priprema otopina za intravensku injekciju

Voda za injekcije (Ph. Eur.) uobičajeno je otapalo.

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

Lijek Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini 1000 mg/200 mg treba otopiti u 20 ml otapala. Time se dobiva približno 20,8 ml otopine za jednokratnu primjenu. Tijekom rekonstitucije može se, ali i ne mora, pojaviti prolazna ružičasta obojenost.

Rekonstituirane otopine obično su bezbojne ili blijedožute boje.

Lijek Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini treba primijeniti odmah.

Priprema otopina za intravensku infuziju
Bočice lijeka Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini nisu prikladne za višekratnu primjenu.

Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini 1000 mg/200 mg treba rekonstituirati kako je prethodno opisano za injekciju. Rekonstituiranu otopinu treba bez odgađanja razrijediti s najmanje 100 ml infuzijske tekućine uporabom mini-vrećice za infuziju (*minibag*) ili linijske birete (*in-line burette*).

Intravenske infuzije lijeka Amoksicilin/klavulanska kiselina Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini mogu se primjenjivati s pomoću sljedećih otopina za infuziju.

Kompatibilna otapala
Voda za injekcije (Ph. Eur.)
Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %), otopina za infuziju
Ringerova otopina
Hartmannova otopina; Ringer-laktatna otopina
Kalijev klorid i natrijev klorid, otopina za infuziju

Dovoljne koncentracije antibiotika postižu se pri sobnoj temperaturi (25 °C) u preporučenom volumenu gore navedenih otopina za infuziju tijekom razdoblja navedenih u odjeljku 6.3. Nakon rekonstitucije, razrjeđivanja i čuvanja na sobnoj temperaturi (25 °C), infuzije treba dovršiti unutar vremena navedenog u tablici u odjeljku 6.3.

Stabilnost otopina amoksicilina/klavulanske kiseline za intravensku primjenu ovisi o koncentraciji. Ako su potrebne otopine veće koncentracije, razdoblja stabilnosti treba prilagoditi na odgovarajući način.

Amoksicilin/klavulanska kiselina za intravensku primjenu manje je stabilna u infuzijama koje sadržavaju glukozu, dekstran ili bikarbonat. Stoga se rekonstituirane otopine amoksicilina/klavulanske kiseline ne smiju unaprijed miješati s takvim infuzijama, ali se mogu ubrizgati u infuzijsku cijev tijekom razdoblja od 3 do 4 minute.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Istituto Biochimico Italiano G. Lorenzini S.p.A.
Via Fossignano 2, 04011 Lazio, Aprilia, Italija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-399465016

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04.11.2026.

HALMED
04 - 11 - 2026
ODOBRENO

Datum obnove odobrenja: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-

H A L M E D
04 - 11 - 2026
O D O B R E N O