

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Amoksiklav 500 mg / 100 mg prašak za otopinu za injekciju / infuziju
Amoksiklav 1000 mg / 200 mg prašak za otopinu za injekciju / infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Amoksiklav 500 mg / 100 mg prašak za otopinu za injekciju / infuziju
Jedna bočica sadrži 500 mg amoksicilina (u obliku natrijeve soli) i 100 mg klavulanske kiseline (u obliku kalijeve soli).

Sadržaj natrija u jednoj bočici je 1,4 mmola. Sadržaj kalija u jednoj bočici je 0,5 mmola.

Amoksiklav 1000 mg / 200 mg prašak za otopinu za injekciju / infuziju
Jedna bočica sadrži 1000 mg amoksicilina (u obliku natrijeve soli) i 200 mg klavulanske kiseline (u obliku kalijeve soli).

Sadržaj natrija u jednoj bočici je 2,7 mmola. Sadržaj kalija u jednoj bočici je 1,0 mmol.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju / infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli kristalni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Amoksiklav je namijenjen za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i 5.1.):

- Teških infekcija uha, nosa i grla (kao što su mastoiditis, peritonzilarne infekcije, epiglottitis i sinusitis kada je praćen teškim sustavnim znakovima i simptomima)
- Akutnih egzacerbacija kroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticiranih)
- Izvanbolničke pneumonije
- Cistitisa
- 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 u žena

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

- Gastrointestinalni trakt
- Pelvičnu šupljinu
- Glavu i vrat
- Bilijarni trakt

Potrebno je pridržavati se službenih smjernica o odgovarajućoj uporabi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doze su u tekstu izražene kao sadržaj amoksicilina i klavulanske kiseline osim kada su doze navedene samo za zasebne komponente.

Kod odabira doze lijeka Amoksiklav u liječenju pojedinačnih infekcija treba uzeti u obzir:

- očekivane patogene i njihovu vjerojatnu osjetljivost na antibiotike (vidjeti dio 4.4.)
- težinu i mjesto infekcije
- dob, tjelesnu težinu i bubrežnu funkciju bolesnika kao što je dolje prikazano.

Ako je potrebno, treba razmotriti primjenu drugih doza i oblika lijeka amoksicilin (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 dolje preporučeno Amoksiklav prašak za otopinu za injekciju ili 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 amoksicilina i klavulanske kiseline s drugim omjerom djelatnih tvari, kako bi se izbjegla primjena nepotrebnih visokih dnevnih doza klavulanske kiseline.

Trajanje liječenja trebalo bi 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 produženo liječenje).

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

Odrasli i djeca ≥ 40 kg

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

Za kiruršku profilaksu	Za kirurške zahvate koji traju manje od 1 sata, preporučena doza lijeka Amoksiklav je od 1000 mg/ 200 mg do 2000 mg/ 200 mg pri uvođenju u anesteziju (doze od 2000 mg/ 200 mg mogu se postići primjenom drugih doza i oblika lijeka amoksicilin). Za kirurške zahvate koji traju dulje od 1 sata, preporučena doza lijeka Amoksiklav 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 zahvatu 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 tjelesne težine svakih 8 sati.
- *Djeca mlađa od 3 mjeseca ili lakša od 4 kg*: 25 mg + 5 mg po kg tjelesne težine svakih 12 sati.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Poremećena funkcija bubrega

Prilagođavanje doze se temelji na najvećoj preporučenoj razini amoksicilina.

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s klirensom kreatinina većim od 30 ml/min.

Odrasli i djeca \geq 40 kg

Klirens kreatinina: 10 – 30 ml/min	Početna doza je od 1000 mg/ 200 mg, a zatim 500 mg/ 100 mg dva puta na dan
Klirens kreatinina: < 10 ml/min	Početna doza je od 1000 mg/ 200 mg, a zatim 500 mg/ 100 mg svakih 24 sata
Hemodijaliza	Početna doza je od 1000 mg/ 200 mg, a zatim 500 mg/ 100 mg svakih 24 sata, te dodatna doza od 500 mg/ 100 mg na kraju svake dijalize (obzirom da su koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu smanjene).

Djeca < 40 kg

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

Poremećena funkcija jetre

Oprezno odrediti režim doziranja. Funkciju jetre treba pratiti u pravilnim razmacima (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Način primjene

Amoksiklav se primjenjuje intravenski.

Amoksiklav se može primijeniti bilo sporom intravenskom injekcijom u trajanju od 3 do 4 minute direktno u venu ili putem intravenske kanile, ili intravenskom infuzijom u trajanju od 30 do 40 minuta. Amoksiklav nije prikladan za intramuskularnu primjenu.

Djeci mlađoj od 3 mjeseca Amoksiklav treba davati samo kao intravensku infuziju. Liječenje započeto intravenskom primjenom lijeka Amoksiklav, može se dovršiti odgovarajućim oralnim oblikom koji se smatra prikladnim za pojedinog bolesnika.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, bilo koji penicilin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška reakcija rane preosjetljivost (npr. anafilaksija) na drugi beta-laktamski antibiotik (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.

Žutica ili drugi poremećaji funkcije jetre povezani s primjenom amoksicilina i klavulanske kiseline u anamnezi (vidjeti dio 4.8.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije započinjanja liječenja amoksicilinom i 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 imali smrtni ishod. 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 i klavulanskom kiselinom i uvesti prikladna alternativna 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 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.

Amoksiklav u obliku injekcije ili infuzije možda neće biti prikladan za primjenu kada postoji visok rizik da mogući uzročnici imaju rezistenciju na beta-laktamske antibiotike koja nije posredovana betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Budući da nema specifičnih podataka za $T > MIC$, a da su podaci s usporednim oralnim oblikom granični, ovaj oblik lijeka (bez dodatnog amoksicilina) može biti neprikladan za liječenje *S. pneumoniae* rezistentne na penicilin.

Konvulzije se mogu javiti u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega ili u onih koji dobivaju velike 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 povremeno rezultirati pretjeranim rastom neosjetljivih mikroorganizama.

Pojava generaliziranog eritema praćenog groznicom povezanog s pustulom na početku liječenja može biti simptom akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti dio 4.8.). Ova reakcija zahtijeva prestanak liječenja lijekom Amoksiklav i kontraindicira bilo kakvu daljnju primjenu amoksicilina.

U bolesnika s dokazom poremećene funkcije jetre amoksicilin i klavulansku kiselinu potrebno je s oprezom primjenjivati (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 4.8.).

Događaji povezani s jetrom zabilježeni su pretežno u muškaraca i starijih bolesnika i mogu biti povezani s produljenim liječenjem. Ovakvi događaji 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 očitii do nekoliko tjedana nakon završetka liječenja. Uglavnom su reverzibilni. Problemi s jetrom mogu biti ozbiljni i u izuzetno rijetkim slučajevima prijavljeni su

smrtni ishodi. To se obično javlja u bolesnika s ozbiljnom osnovnom bolesti ili u onih koji su istodobno uzimali lijekove za koje se zna da utječu na jetru (vidjeti dio 4.8.).

Kolitis povezan s primjenom antibiotika prijavljen je kod gotovo svih antibakterijskih agensa, 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, liječenje lijekom Amoksiklav treba odmah prekinuti, posavjetovati se s liječnikom i započeti prikladnu terapiju. U ovom slučaju kontraindicirani su antiperistaltici.

Tijekom dugotrajnog liječenja preporučuje se periodično provjeravati funkciju organskih sustava, uključujući bubrežnu, jetrenu i hematopoetsku funkciju.

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

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega, doziranje treba prilagoditi stupnju poremećaja (vidjeti dio 4.2.).

U bolesnika sa smanjenim izlučivanjem mokraće, vrlo je rijetko zabilježena kristaluriya (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 razvoja kristaluriye uzrokovane primjenom amoksicilinom. U bolesnika s mokraćnim kateterom treba redovito provjeravati prohodnost katetera (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 Amoksiklavu 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 s drugim dijagnostičkim metodama.

Amoksiklav 500 mg/ 100 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

Ovaj lijek sadrži 31,4 mg (1,4 mmola) natrija po bočici. O tome treba voditi računa u bolesnika na dijati s ograničenjem unosa natrija.

Ovaj lijek sadrži 19,6 mg (0,5 mmola) kalija po bočici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom bubrega ili u bolesnika na dijati s ograničenjem unosa kalija.

Amoksiklav 1000 mg/ 200 mg prašak za otopinu za injekciju ili infuziju

Ovaj lijek sadrži 62,9 mg (2,7 mmola) natrija po bočici. O tome treba voditi računa u bolesnika na dijati s ograničenjem unosa natrija.

Ovaj lijek sadrži 39,3 mg (1,0 mmola) kalija po bočici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom bubrega ili u bolesnika na dijati 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 prijavljenih interakcija. Međutim, u literaturi postoje slučajevi s povišenim INR-om (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, što može dovesti do povećanja toksičnosti.

Probenecid

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

Mofetilmikofenolat

Nakon početka peroralnog uzimanja amoksicilina i klavulanske kiseline kod 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 upućuju na to da lijek ima izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj ili na postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.).

Ograničeni podaci o primjeni amoksicilina i 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 i 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 to neophodno potrebno.

Dojenje

Obje djelatne tvari se izlučuju u majčino mlijeko (nisu poznati učinci klavulanske kiseline u majčinu mlijeku na dojenče). Posljedično, mogući su proljev i gljivična infekcija sluznica u dojenčeta tako da će možda trebati prekinuti dojenje. Amoksicilin i klavulanska kiselina smiju se primjenjivati u dojilja samo ako liječnik procjeni da je korist liječenja veća od mogućeg 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 proizlaze iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet i razvrstane su prema organskim sustavima (MedDRA) niže u tekstu.

Nuspojave su klasificirane prema sljedećoj učestalosti pojave:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<p>Infekcije i infestacije Često: mukokutana kandidijaza Nepoznato: pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizmima</p>
<p>Poremećaji krvi i limfnog sustava Rijetko: reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju), trombocitopenija Nepoznato: reverzibilna agranulocitoza, hemolitička anemija, produljeno vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)</p>
<p>Poremećaji imunološkog sustava (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.) Nepoznato: angioneurotski edem, anafilaksija, sindrom sličan serumskoj bolesti, hipersenzitivni vaskulitis</p>
<p>Poremećaji živčanog sustava Manje često: omaglica, glavobolja Nepoznato: konvulzije (vidjeti dio 4.4.), aseptični meningitis</p>
<p>Srčani poremećaji Nepoznato: Kounisov sindrom</p>
<p>Krvožilni poremećaji Rijetko: tromboflebitis (reakcije na mjestu primjene)</p>
<p>Poremećaji probavnog sustava Često: proljev Manje često: mučnina, povraćanje, indigestija Nepoznato: kolitis uzrokovan primjenom antibiotika (uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragijski kolitis, vidjeti dio 4.4.), sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom, akutni pankreatitis</p>
<p>Poremećaji jetre i žuči Manje često: povećanje vrijednosti AST i/ili ALT (umjereno povećanje primijećeno je u bolesnika liječenih beta-laktamskim antibioticima, ali značaj ovih nalaza nije poznat) Nepoznato: hepatitis, kolestatska žutica (zabilježeni su kod primjene drugih penicilina i cefalosporina, vidjeti dio 4.4.)</p>
<p>Poremećaji kože i potkožnog tkiva Ako se pojavi bilo kakva reakcija preosjetljivosti u obliku dermatitisa, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.4.). Manje često: kožni osip, pruritus, urtikarija Rijetko: multififormni eritem Nepoznato: linearna Ig bolest, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozni ekfolijativni dermatitis, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4.) Simetrični intertriginozni i fleksuralni egzantem povezan s lijekovima (SDRIFE) („Babunski sindrom“)</p>
<p>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava Nepoznato: intersticijski nefritis, kristalurija (uključujući akutno oštećenje bubrega) (vidjeti dio 4.9.)</p>

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 traži se 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 kristaluriya, koja u nekim slučajevima može dovesti do zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.4.). Konvulzije se mogu javiti u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega ili u onih koji primaju visoke doze lijeka. Amoksicilin se precipitira u urinarnim kateterima, pogotovo nakon intravenske primjene visokih doza. Trebalo bi provoditi redovite provjere prohodnosti (vidjeti dio 4.4.).

Liječenje intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi se mogu liječiti simptomatski, pazeći na ravnotežu tekućine i elektrolita. Amoksicilin i klavulanska kiselina se iz cirkulacije mogu odstraniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: kombinacije penicilinskog antibiotika i inhibitora betalaktamaze
ATK oznaka: J01CR02

Mehanizam djelovanja

Amoksicilin je polusintetski penicilin (betalaktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (često se odnosi na penicilin-vezujuće proteine, PBP) u biosintezi bakterijskog peptidoglikana, sastavnog dijela bakterijske stanične stijenke. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do oslabjele stanične stijenke nakon čega obično slijedi liza i smrt stanice.

Amoksicilin je osjetljiv na razgradnju betalaktamazama koje proizvode otporne bakterije tako da spektar njegovog djelovanja kada je primijenjen samostalno ne obuhvaća bakterije koje proizvode te enzime.

Klavulanska kiselina je betalaktam strukturno sličan penicilinu. Inaktivira neke betalaktamaze i time sprječava inaktivaciju amoksicilina. Sama klavulanska kiselina nema klinički koristan antibakterijski učinak.

PK/PD odnos

Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije ($T > MIC$) se smatra najznačajnijom odrednicom djelotvornosti amoksicilina.

Mehanizam otpornosti

Dva glavna mehanizma otpornosti na amoksicilin i klavulansku kiselinu su:

- Inaktivacija onim bakterijskim betalaktamazama koje same nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući razred B, C i D.
- Promjena u penicilin-vezujućim proteinima (PBP) koja smanjuje afinitet antibiotika.

Nepropusnost bakterija ili mehanizam izbacivanja posredstvom pumpe mogu uzrokovati bakterijsku otpornost ili joj doprinijeti, posebno kod Gram-negativnih bakterija.

Granične koncentracije

Interpretacijske kriterije za ispitivanje osjetljivosti za MIK (minimalnu inhibitornu koncentraciju) utvrdio je Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobna sredstva (EUCAST) za amoksisilin i klavulansku kiselinu navedeni su ovdje:

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

Prevalencija otpornosti za navedene vrste može varirati geografski i u vremenu, te su poželjne lokalne informacije o otpornosti, posebno u liječenju teških infekcija. Ako je potrebno, treba potražiti mišljenje stručnjaka kada je lokalna prevalencija otpornosti tolika da je korist lijeka za neke vrste infekcija upitna.

Uobičajeno osjetljive vrste
Aerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin) ** <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i drugi beta-hemolitički streptokoki <i>Streptococcus viridans</i> skupina
Aerobni, Gram-negativni mikroorganizmi
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *** <i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Vrste čija stečena otpornost može biti problematična
Aerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecium</i> *
Aerobni, Gram-negativni mikroorganizmi
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Prirodno otporni mikroorganizmi
Aerobni, Gram-negativni mikroorganizmi

<i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Ostali mikroorganizmi
<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

* Prirodna srednja osjetljivost u nedostatku stečenog mehanizma otpornosti.

** Svi meticilin otporni stafilokoki otporni su na amoksisicilin i klavulansku kiselinu.

*** Svi sojevi s otpornošću na amoksisicilin koja nije posredovana betalaktamazama, otporni su na amoksisicilin i klavulansku kiselinu.

¹ Za *Streptococcus pneumoniae* koji su otporni na peniciline, liječenje ovakvom kombinacijom amoksisicilina i klavulanske kiseline možda neće biti prikladno (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

² Sojevi sa smanjenom osjetljivošću zabilježeni su u nekim zemljama Europe s učestalošću većom od 10 %.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Dolje su prikazani farmakokinetički rezultati studija u kojima su primjenjivani amoksisicilin i klavulanska kiselina u zdravih dobrovoljaca u dozama od 500 mg/ 100 mg ili 1000 mg/ 200 mg kao bolus intravenske injekcije.

Srednji (± SD) farmakokinetički parametri Bolus intravenska injekcija					
Primijenjena doza	Doza	Srednja vršna koncentracija u serumu (µg /ml)	T½ (h)	AUC (h.mg/L)	Lijek u urinu (Urinary recovery) (%; 0 – 6 h)
Amoksisicilin					
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 – amoksisicilin; CA – klavulanska kiselina

Distribucija

Od ukupnog sadržaja u plazmi na bjelančevine se veže oko 25 % klavulanske kiseline i 18 % amoksisicilina. Prividni volumen distribucije je oko 0,3 – 0,4 l/kg za amoksisicilin 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.).

Biotransformacija

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

Eliminacija

Amoksicilin se u najvećoj mjeri eliminira mokraćom, a klavulanska kiselina i bubrežnim i ne bubrežnim putem.

Srednje poluvrijeme eliminacije amoksicilina i klavulanske kiseline je približno 1 sat, a srednji ukupni klirens je približno 25 l/h u zdravih ljudi. 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 slično je u djece u dobi od oko 3 mjeseca do 2 godine kao i u starije djece i u odraslih. U vrlo male djece (uključujući nedonošad) u prvom tjednu života, interval primjene lijeka ne smije biti veći od dvaput na dan, zbog nedovoljno razvijene bubrežne eliminacije. Budući da je u starijih bolesnika veća vjerojatnost smanjene bubrežne funkcije, oprez je potreban kod odabira doze te može biti korisno pratiti funkciju bubrega.

Poremećena funkcija bubrega

Ukupni klirens amoksicilina i klavulanske kiseline iz seruma 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. Doziranje u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega treba spriječiti pretjeranu akumulaciju amoksicilina uz održavanje dovoljne količine klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.2.).

Poremećena funkcija jetre

U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre, lijek treba oprezno dozirati i u pravilnim razmacima pratiti funkciju jetre

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i toksičnog učinka na reprodukciju.

Kod ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza amoksicilina i klavulanske kiseline u pasa zabilježena je nadraženost želuca, povraćanje i diskoloracija jezika.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Pomoćnih tvari nema.

6.2. Inkompatibilnosti

Amoksiklav prašak za otopinu za injekciju ili infuziju ne smije se miješati s otopinama aminokiselina, emulzijama lipida, krvnim pripravcima ili s otopinama koje sadržavaju glukozu.

Amoksiklav prašak za otopinu za injekciju ili infuziju manje je postojan u infuzijskim otopinama koje sadrže dekstran ili hidrogenkarbonat. Pripremljena otopina se ne smije dodavati ovim infuzijskim otopinama, ali se može dati kao intravenska injekcija u trajanju od 3 do 4 min putem intravenske kanile.

Zbog inaktivacije aminoglikozida amoksicilinom miješanje in vitro treba izbjegavati.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

Rekonstituirana otopina: S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu treba odmah primijeniti. Ako se pripremljena otopina ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju.

Uvjeti čuvanja nakon rekonstitucije:

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Amoksiklav 500 mg / 100 mg prašak za otopinu za injekciju / infuziju:
bezbojne staklene bočice od 20 ml (staklo tip II) s gumenim čepom od halogeniranog butila i „flip-off“
aluminijском kapičom;
Veličina pakiranja: 5 bočica

Amoksiklav 1000 mg / 200 mg prašak za otopinu za injekciju / infuziju:
bezbojne staklene bočice od 20 ml (staklo tip II) s gumenim čepom od halogeniranog butila i „flip-off“
aluminijском kapičom;
Veličina pakiranja: 5 bočica

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstituciju treba pripremiti u aseptičkim uvjetima. Prije primjene, pripremljenu otopinu treba vizualno pregledati ima li vidljivih čestica. Smije se primijeniti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

Preostalu neupotrijebljenu otopinu treba ukloniti.
Samo za jednokratnu primjenu.

Amoksiklav 500 mg / 100 mg prašak za otopinu za injekciju / infuziju

Priprema otopine za intravensku injekciju:

Bočice od 500 mg / 100 mg treba otopiti u 10 ml ili do 20 ml vode za injekcije.

Bočica od	Voda za injekcije	Volumen nakon rekonstitucije *	Koncentracija nakon rekonstitucije*
500 mg / 100 mg	10 ml	10,0 ml	50,0 mg + 10,0 mg/ml
500 mg / 100 mg	20 ml	20,2 ml	24,8 mg + 5,0 mg/ml

* podaci prema laboratorijskim ispitivanjima

Priprema otopine za intravensku infuziju:

Rekonstitucija otopine za infuziju spremne za primjenu mora se odvijati u dva koraka kako bi se postigla rekonstitucija potrebnog volumena otopine za infuziju:

Bočica od 500 mg / 100 mg se prvo rekonstituirala s jednom od kompatibilnih intravenskih tekućina u svojoj bočici. Ova otopina se zatim prenese u prikladnu vrećicu za infuziju koja sadrži istu kompatibilnu tekućinu kao onu korištenu za rekonstituciju. Potrebno je paziti na kontrolirane i validirane aseptičke uvjete.

Bočice od 500 mg / 100 mg treba otopiti u 25 ml ili do 50 ml vode za injekcije ili u nekoj od sljedećih tekućina: fiziološka otopina, natrijev laktat 167 mmol/l, Ringerova otopina, Hartmanova otopina.

Ukoliko je lijek otopljen u vodi za injekcije kao što je navedeno, ova otopina se može miješati s sljedećim otapalima: voda za injekcije, fiziološka otopina, natrijev laktat 167 mmol/l, Ringerova otopina, Hartmannova otopina.

Amoksiklav 1000 mg / 200 mg prašak za otopinu za injekciju / infuziju

Priprema otopine za intravensku injekciju:

Bočice od 1000 mg / 200 mg treba otopiti u 20 ml vode za injekcije.

Bočica od	Voda za injekcije	Volumen nakon rekonstitucije *	Koncentracija nakon rekonstitucije *
1000 mg / 200 mg	20 ml	20,25 ml	49,4 mg + 9,9 mg/ml

* podaci prema laboratorijskim ispitivanjima

Priprema otopine za intravensku infuziju:

Rekonstitucija otopine za infuziju spremne za primjenu mora se odvijati u dva koraka kako bi se postigla rekonstitucija potrebnog volumena otopine za infuziju:

Bočica od 1000 mg / 200 mg se prvo rekonstituirala s jednom od kompatibilnih intravenskih tekućina u svojoj bočici. Ova otopina se zatim prenese u prikladnu vrećicu za infuziju koja sadrži istu kompatibilnu tekućinu kao onu korištenu za rekonstituciju. Potrebno je paziti na kontrolirane i validirane aseptičke uvjete.

Bočice od 1000 mg / 200 mg treba otopiti u 50 ml ili do 100 ml vode za injekcije ili u nekoj od sljedećih tekućina: fiziološka otopina, natrijev laktat 167 mmol/l, Ringerova otopina, Hartmanova otopina.

Ukoliko je lijek otopljen u vodi za injekcije kao što je navedeno, ova otopina se može miješati s sljedećim otapalima: voda za injekcije, fiziološka otopina, natrijev laktat 167 mmol/l, Ringerova otopina, Hartmannova otopina.

Otopine za intravensku infuziju treba u potpunosti primijeniti unutar 60 minuta od pripreme.

Nakon otapanja u vodi za injekcije, otopina može prolazno postati ružičaste boje, ali ubrzo ponovo postaje bezbojna.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

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

Amoksiklav 500 mg/ 100 mg: HR-H-860009817

Amoksiklav 1000 mg/ 200 mg: HR-H-164490006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

27.03.2013./29.06.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. veljače 2026.