

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži amoksicilinnatrij što odgovara 1000 mg amoksicilina i kalijev klavulanat što odgovara 200 mg klavulanske kiseline.

1 ml rekonstituirane otopine sadrži 50 mg amoksicilina i 10 mg klavulanske kiseline.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

62,9 mg (2,7 mmol) natrija po bočici.

39,1 mg (1,0 mmol) kalija po bočici.

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

Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma 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, epiglottitis 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 kod odraslih poput onih koji uključuju:

- gastrointestinalni trakt
- pelvičnu šupljinu
- glavu i vrat
- bilijarni trakt.

Treba obratiti pažnju na službene smjernice o odgovarajućem 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 AptaPharma 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 kombinacije amoksicilina i klavulanske kiseline (npr. onih koje osiguravaju više doze amoksicilina i/ili druge omjere amoksicilina u odnosu na klavulansku kiselinu) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma 1000 mg/200 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju osigurava ukupnu dnevnu dozu od 3000 mg amoksicilina i 600 mg klavulanske kiseline ako se primjenjuje kako je preporučeno ispod. Ako se smatra da je potrebna viša dnevna doza amoksicilina, preporučuje se odabir amoksicilina i klavulanske kiseline s drugim omjerom djelatnih tvari za intravensku primjenu kako bi se izbjegla primjena nepotrebno visokih dnevnih 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 produljenu terapiju).

Treba obratiti pažnju na 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: 1000 mg/200 mg svakih 8 sati.

Za kiruršku profilaksu	Za zahvate koji traju manje 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 2000 mg/200 mg mogu se dobiti primjenom drugog lijeka dostupnog na tržištu koji sadrži amoksicilin i klavulansku kiselinu u odgovarajućem omjeru, a namijenjen je za intravensku primjenu. 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.

Odrasli i djeca \geq 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 jetre

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

Način primjene

Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma se primjenjuje intravenski.

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

Kod djece mlađe od 3 mjeseca, lijek Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma se treba primijeniti isključivo putem infuzije.

Liječenje lijekom Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma može se započeti intravenskim

oblikom lijeka, a završiti peroralnim oblikom lijeka 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 i peniciline ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Postojanje teške neposrede 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 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 penicilin i u atopičara. 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 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 izazvana mikroorganizmima osjetljivima na amoksicilin, treba razmotriti prijelaz s liječenja amoksicilinom i klavulanskom kiselinom na amoksicilin u skladu sa službenim smjernicama.

Lijek Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma 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 lijek (bez dodatnog amoksicilina) nije prikladan za liječenje *S. pneumoniae* rezistentnog na penicilin.

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

Amoksicilin i klavulanska kiselina bi se trebali izbjegavati ako se sumnja na infektivnu mononukleoza 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.

Produljeno uzimanje može ponekad rezultirati porastom 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). Ova pojava zahtijeva prestanak liječenja lijekom Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma i kontraindicira bilo kakvu daljnju primjenu amoksicilina.

Kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s dokazom oštećenja 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. Rijetko su 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 jako rijetkim slučajevima zapažen je smrtni ishod. To je uglavnom uvijek bio slučaj kod bolesnika s ozbiljnom osnovnom bolesti 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, uključujući amoksicilin, i može imati raspon težine od blagog do po život opasnog (vidjeti dio 4.8). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu kod bolesnika s proljevom tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ako se pojavi kolitis povezan s primjenom antibiotika, treba odmah prekinuti liječenje amoksicilinom i klavulanskom kiselinom, posavjetovati se s liječnikom i započeti prikladnu terapiju. U ovom slučaju kontraindicirani su antiperistaltici.

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

Rijetko je zapaženo produženo protrombinsko vrijeme kod 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 bubrega treba prilagoditi doziranje prema stupnju oštećenja (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika sa smanjenim izlučivanjem urina rijetko je zabilježena kristaluriya (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 nastupa 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-oksidade za ispitivanje prisustva glukoze u urinu zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata prilikom primjene neenzimskih metoda.

S obzirom na prisustvo klavulanske kiseline u lijeku Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma, koja može uzrokovati nespecifično vezanje IgG-a i albumina na membrane eritrocita, Coombsov test može biti lažno pozitivan.

Zabilježeni su pozitivni rezultati Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testova kod bolesnika koji uzimaju kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline, a kod kojih je naknadno dokazano da nemaju *Aspergillus* infekciju. Zabilježene su ukrižene reakcije polisaharida koji ne potječu od roda *Aspergillus* i polifuranoza u Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testovima. Stoga se pozitivni rezultati testova kod bolesnika koji primaju amoksicilin i klavulansku

kiselinu trebaju tumačiti s oprezom i potvrditi drugom dijagnostičkom metodom.

Ovaj lijek sadrži 62,9 mg natrija po bočici što odgovara 3,1 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 39,1 mg (1,0 mmol) kalija po bočici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika 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 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 kod dodavanja ili ukidanja 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 kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat prijavljeno je 50%-tno smanjenje koncentracije aktivnog metabolita mikofenolatne 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 mikofenolatnoj 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 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 zapažene iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja amoksicilina i klavulanske kiseline razvrstane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava niže u tekstu.

Nuspojave su klasificirane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<u>Infekcije i infestacije</u>	
Mukokutana kandidijaza	Često
Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama	Nepoznato
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Rijetko
Trombocitopenija	Rijetko
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznato
Hemolitička anemija	Nepoznato
Produljeno vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme ¹	Nepoznato
<u>Poremećaji imunološkog sustava¹⁰</u>	
Angioneurotski edem	Nepoznato
Anafilaksija	Nepoznato
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	
Omaglica	Manje često
Glavobolja	Manje često
Konvulzije ²	Nepoznato
Aseptični meningitis	Nepoznato
<u>Krvožilni poremećaji</u>	
Tromboflebitis ³	Rijetko
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	

Dijareja	Često
Mučnina	Manje često
Povraćanje	Manje često
Indigestija	Manje često
Antibiotikom izazvan kolitis ⁴	Nepoznato
Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom	Nepoznato
Akutni pankreatitis	Nepoznato
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	
Povišenje vrijednosti AST i/ili ALT ⁵	Manje često
Hepatitis ⁶	Nepoznato
Kolestatska žutica ⁶	Nepoznato
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva⁷</u>	
Osip kože	Manje često
Pruritus	Manje često
Urtikarija	Manje često
Erythema multiforme	Rijetko
Stevens-Johnsonov sindrom	Nepoznato
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato
Bulozni ekfolijativni dermatitis	Nepoznato
Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) ⁹	Nepoznato
Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato
Linearna IgA bolest	Nepoznato
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>	
Intersticijski nefritis	Nepoznato
Kristalurija ⁸ (uključujući akutno oštećenje bubrega)	Nepoznato
<u>Srčani poremećaji</u>	
Kounisov sindrom	Nepoznato
¹ Vidjeti dio 4.4 ² Vidjeti dio 4.4 ³ Na mjestu injekcije ⁴ Ukjučuje 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 betalaktamskim 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Preoziranje

Simptomi i znakovi preoziranja

Mogu se javiti gastrointestinalni simptomi i poremećaji ravnoteže tekućine i elektrolita. Zabilježena je amoksicilinom izazvana kristaluriya koja u nekim slučajevima može izazvati zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4).

Konvulzije se mogu pojaviti kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili 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 (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

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Kombinacije penicilina, uklj. inhibitore betalaktamaza, 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.

Prijelomne točke

Prijelomne točke minimalnih inhibitornih koncentracija amoksicilina i klavulanske kiseline određene su od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST, od engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

Mikroorganizam	Prijelomna točka osjetljivosti (µg/ml)		
	Osjetljiv	Srednje osjetljiv	Rezistentan
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaza negativni stafilokoki ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ³	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negativni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-pozitivni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Prijelomne točke nevezane za vrste ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Zabilježene vrijednosti se odnose na koncentraciju amoksicilina. Određena je fiksna koncentracija klavulanske kiseline u svrhu ispitivanja osjetljivosti, a koja iznosi 2mg/l.

² Zabilježene vrijednosti su koncentracije oksacilina.

³ Vrijednosti prijelomnih točaka u tablici su temeljene na prijelomnim točkama za ampicilin.

⁴ Prijelomna točka otpornosti od R>8 mg/l osigurava da su svi izolati s mehanizmima rezistencije zabilježeni kao rezistentni.

⁵ Vrijednosti prijelomnih točaka u tablici su temeljene na prijelomnim točkama za benzilpenicilin.

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

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
Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije.

£ Svi stafilokoki rezistentni na meticilin otporni su na amoksisicilin/klavulansku kiselinu

§ Svi sojevi s rezistencijom na amoksisicilin koja nije posredovana betalaktamazama otporni su na amoksisicilin i klavulansku kiselinu

¹Sojevi *Streptococcus pneumoniae* koji su rezistentni na penicilin ne bi trebali biti liječeni ovim lijekom (vidi odjeljke 4.2 i 4.4).

²Sojevi 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 amoksisicilin/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 (\pm SD) farmakokinetički parametri					
<i>Bolusna intravenska injekcija</i>					
Primijenjena doza	Amoksisicilin				
	Doza	Srednja vršna serumska koncentracija ($\mu\text{g/ml}$)	T $\frac{1}{2}$ (h)	AUC (h.mg/l)	izlučeno u urinu (urinary recovery) (% 0 do 6 h)
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 bjelanjčevine se veže oko 25% klavulanske kiseline i 18% amoksisicilina. Pravidni volumen distribucije je oko 0,3-0,4 l/kg za amoksisicilin i oko 0,2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primjene, i amoksisicilin i klavulanska kiselina su nađeni u žučnjaku, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu te sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, žuči i gnoju. Amoksisicilin 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 (vidi odjeljak 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 u ljudi ekstenzivno metabolizira 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 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 bubrega

Ukupan 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 kod ljudi s oštećenjem bubrega mora spriječiti pretjeranu akumulaciju amoksicilina uz održavanje dovoljne količine klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje 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.

Nije provedeno ispitivanje kancerogenosti amoksicilin/klavulanska kiselina ili njegovih djelatnih 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 AptaPharma ne smije se miješati s proizvodima iz krvi, ostalim proteinskim tekućinama kao što su hidrolizati proteina niti s intravenskim lipidnim emulzijama. Ako se Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma propisuje istodobno s aminoglikozidom, antibiotike se ne smije miješati u istoj štrcaljki, spremniku niti priboru za intravensku tekućinu, jer može doći do gubitka djelovanja aminoglikozida.

Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma otopine se ne smije miješati s infuzijama koje sadrže glukozu, dekstran ili bikarbonat.

6.3 Rok valjanosti

Prašak u bočicama

3 godine.

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

Rekonstituirana otopina (1 bočica s 20 ml vode za injekcije Ph.Eur.) se treba primijeniti ili razrijediti odmah, unutar 20 minuta.

Razrijeđen za intravensku infuziju

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je 2-3 sata na temperaturi od 25°C, ili 6 sati na temperaturi od 5°C. S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirana i razrijeđena otopina (1 rekonstituirana bočica u najmanjem volumenu od 100 ml infuzijske tekućine) se treba primijeniti odmah.

Intravenska infuzija amoksicilin/klavulanske kiseline može se dati u rasponu različitih intravenskih tekućina. Zadovoljavajuće koncentracije antibiotika zadržale su se na 5°C i na sobnoj temperaturi (25°C) u preporučenim volumenima navedenih tekućina za infuziju. Ukoliko se rekonstituiraju i održavaju na sobnoj temperaturi (25°C), infuzije je potrebno dovršiti unutar vremena navedenih u sljedećoj tablici.

<u>Intravenska infuzija</u>	<u>Stabilnost na 25°C</u>
Voda za injekcije (Ph.Eur.)	3 sata
Natrijev klorid 9 mg/ml (0,9%) otopina za infuziju	3 sata

Ringerova otopina (složena otopina za injekciju 1959 natrijevog klorida)	2 sata
Ringer-Laktat: Hartmannova otopina (intravenska infuzija složene otopine natrijevog laktata)	2 sata
Kalijev klorid 3 mg/ml (0,3%) i Natrijevog klorid 9 mg/ml (0,9%) otopina za infuziju	2 sata

Za čuvanje na 5°C, rekonstituirane otopine lijeka Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma mogu se dodati u prethodno ohlađene infuzijske vrećice koje sadrže ili vodu za injekciju (Ph. Eur.) ili natrijev klorid (0,9% w/v), koje se mogu čuvati i do 6 sati. Nakon toga, infuziju treba primijeniti odmah nakon postizanja sobne temperature.

Stabilnost otopina lijeka Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma ovisi o koncentraciji. U slučaju da je potrebna uporaba više koncentriranih otopina, u skladu s tim je potrebno prilagoditi stabilnost.

Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma 1000 mg/200 mg prašak za otopinu za injekciju / infuziju je manje stabilna u infuzijama koje sadrže glukozu, dekstran ili bikarbonat. Rekonstituirana otopina amoksicilina/klavulanske kiseline može se ubrizgati u sistem za infuziju u razdoblju od 3 do 4 min.

Svu preostalu otopinu antibiotika valja ukloniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklene bočice vrste II od 20 ml s crvenim klorbutilnim gumenim čepom tipa I i aluminijskom kapicom s ljubičastim polipropilenskim (PP) diskom, u kartonskoj kutiji.

Pakiranje sadrži 1, 10 ili 100 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu primjenu. Preostalu neupotrijebljenu otopinu treba baciti.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Priprema otopine za intravensku injekciju

Voda za injekcije (Ph.Eur.) je uobičajeno otapalo. Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma 1000 mg/200 mg se otapa u 20 ml otapala. Iz toga proizlazi otprilike 20,9 ml otopine za jednokratnu primjenu. Moguće je da se prilikom rekonstitucije pojavi prolazno ružičasto obojenje. Rekonstituirana otopina je uobičajeno bezbojna do žute boje.

Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma se treba primijeniti unutar 20 minuta od rekonstitucije.

Priprema otopine za intravensku infuziju

Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma bočice nisu prikladne za višedoznu primjenu.

Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma se treba rekonstituirati kao što je prethodno opisano za injekcije. Rekonstituiranu otopinu treba bez odlaganja dodati u 100 ml infuzijske tekućine pomoću mini vrećice ili „in-line“ birete.

Smije se primijeniti samo bistra otopina, bez vidljivih čestica.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ul.6
1000 Ljubljana
Slovenija
Telefon: +386 51 300 343
Fax: +386 59 336 941

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

HR-H-379202733

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. veljače 2021./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. veljače 2023.