

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

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

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

MEDOCLAV otopina za injekciju/infuziju sadrži 62,9 mg (2,7 mmola) natrija i 39,3 mg (1,0 mmola) kalija po bočici.

Lijek ne sadrži pomoćne tvari.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bočice s bijelim praškom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

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

- Teške infekcije uha, nosa i grla (poput mastoiditisa, peritonzilarne infekcije, epiglotitisa i sinusitisa popraćenih teškim sistemskim znakovima i simptomima)
- Akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticiranih)
- Izvanbolnički stečene upale pluća
- Cistitisa
- Pijelonefritisa
- Infekcije kože ili mekog tkiva, posebice celulitisa, ugriza životinja, teškog zubnog apscesa sa širećim celulitisom
- Infekcije kostiju i zglobova, posebice osteomijelitisa
- Intraabdominalne infekcije
- Infekcije spolnih organa u žena

Profilaksa infekcija povezanih s većim kirurškim zahvatima u odraslih, poput onih koje 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 kad su doze navedene kao zasebne komponente.

Za odabir doze lijeka MEDOCLAV 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 kako je prikazano niže

Prema potrebi treba razmotriti primjenu drugih doza i oblika lijeka amoksicilin (npr. onih koji osiguravaju više doze amoksicilina i/ili druge omjere amoksicilina u odnosu na klavulansku kiselinu) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Ovaj oblik lijeka MEDOCLAV osigurava ukupnu dnevnu dozu od 3000 mg amoksicilina i 600 mg klavulanske kiseline ako se primjenjuje kako je preporučeno niže. Ako se smatra da je potrebna viša dnevna doza amoksicilina, preporučuje se odabir amoksicilina i klavulanske kiseline s drugim omjerom djelatnih tvari dostupnim na tržištu kako bi se izbjegla primjena nepotrebno visokih dnevnih doza klavulanske kiseline.

Trajanje liječenja treba odrediti prema odgovoru bolesnika. 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 produženu terapiju).

Treba obratiti pažnju na lokalne smjernice o odgovarajućoj učestalosti doziranja amoksicilina i klavulanske kiseline.

### Odrasli i djeca $\geq$ 40 kg

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

Za kiruršku profilaksu	<p>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 2000 mg/200 mg mogu se dobiti primjenom drugih doza i oblika lijeka amoksicilin)</p> <p>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.</p> <p>Jasni klinički znakovi infekcije pri operaciji zahtijevat će postoperativno uobičajeni ciklus liječenja intravenski ili peroralno.</p>
------------------------	--

### Djeca < 40 kg

Preporučene doze:

- *Djeca od 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

### Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze.

### Oštećenje bubrega

Prilagodba doze temelji se na maksimalno preporučenoj količini amoksicilina.

Nije potrebna prilagodba doze u 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 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 koncentracije i amoksicilina i klavulanske kiseline smanjene)

### Oštećenje jetre

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

### Način primjene

MEDOCLAV se primjenjuje intravenski.

MEDOCLAV se može primijeniti bilo kao polagana intravenska injekcija tijekom perioda od 3 do 4 minute direktno u venu ili putem intravenske kanile, bilo infuzijom tijekom 30 do 40 minuta.

MEDOCLAV nije prikladan za intramuskularnu primjenu.

U djece mlađe od 3 mjeseca, MEDOCLAV se treba primijeniti isključivo putem infuzije.

Liječenje lijekom MEDOCLAV može se započeti intravenskim oblikom lijeka, a završiti peroralnim oblikom koji se smatra prikladnim za pojedinog bolesnika.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari i peniciline ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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 liječenja s 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 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 liječenjem amoksicilinom i klavulanskom kiselinom na amoksicilin u skladu sa službenim smjernicama.

MEDOCLAV otopina za injekciju/infuziju možda neće biti prikladna za primjenu 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, MEDOCLAV otopina za injekciju/infuziju (bez dodatnog amoksicilina) se ne bi smjela koristiti za liječenje *S. Pneumoniae* rezistentnog na penicilin.

Konvulzije se mogu pojaviti u 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 mononukleozu s obzirom da se pojava morbiliformnog osipa povezuje s tim stanjem nakon primjene amoksicilina.

Istodobna primjena alopurinola tijekom liječenja amoksicilinom može povećati vjerojatnost nastanka 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 MEDOCLAV 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 u 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 u 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, uključujući amoksicilin, i može imati raspon težine od blagog do po život opasnog (vidjeti dio 4.8). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika s proljevom 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 bubrega treba prilagoditi doziranje prema stupnju oštećenja (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika sa smanjenim izlučivanjem urina rijetko je zapažena kristalurija (uključujući akutno oštećenje bubrega), pretežno kod parenteralnog liječenja. Tijekom primjene visokih doza amoksicilina treba održavati odgovarajući unos tekućine i izlučivanja mokraće, kako bi se smanjila mogućnost nastupa amoksicilinom uzrokovane 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-oksidge za ispitivanje prisustva glukoze u urinu zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata prilikom primjene ne-enzimskih metoda.

Zabilježeni su pozitivni rezultati Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA testova u 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 u bolesnika koji primaju amoksicilin i klavulansku kiselinu trebaju tumačiti s oprezom i potvrditi drugom dijagnostičkom metodom.

Ovaj lijek sadrži 62,9 mg (2,7 mmola) natrija po bočici. Ovaj podatak treba uzeti u obzir u bolesnika koji su na dijeti s ograničenim unosom natrija.

Ovaj lijek sadrži 1,00 mmol (ili 39,3 mg) 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 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 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 kiselinu. 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 primjena 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 dojenje). Posljedično, mogući su proljev i gljivična infekcija sluznica u 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 sa strojevima. Ipak, mogu se javiti nuspojave (npr. alergijske reakcije, vrtoglavica, konvulzije) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa 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 lijeka 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 ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

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

Vrlo rijetko ( $< 1/10000$ )

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Mukokutana kandidijaza	Često
Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Rijetko
Trombocitopenija	Rijetko
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznato
Hemolitička anemija	Nepoznato
Produženo vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme <sup>1</sup>	Nepoznato
<b>Poremećaji imunološkog sustava<sup>10</sup></b>	
Angioneurotski edem	Nepoznato
Anafilaksija	Nepoznato
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	

Omaglica	Manje često
Glavobolja	Manje često
Konvulzije <sup>2</sup>	Nepoznato
Aseptični meningitis	Nepoznato
<b>Srčani poremećaji</b>	
Kounisov sindrom	Nepoznato
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Tromboflebitis <sup>3</sup>	Rijetko
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Dijareja	Često
Mučnina	Manje često
Povraćanje	Manje često
Indigestija	Manje često
Antibiotikom izazvan kolitis <sup>4</sup>	Nepoznato
Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom	Nepoznato
Akutni pankreatitis	Nepoznato
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Povišenje AST i/ili ALT <sup>5</sup>	Manje često
Hepatitis <sup>6</sup>	Nepoznato
Kolestatska žutica <sup>6</sup>	Nepoznato
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva<sup>7</sup></b>	
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 egzantemna pustuloza (AGEP) <sup>9</sup>	Nepoznato
Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato
Linearna IgA bolest	Nepoznato
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Intersticijski nefritis	Nepoznato
Kristalurijs <sup>8</sup> (uključujući akutno oštećenje bubrega)	Nepoznato
<sup>1</sup> Vidjeti dio 4.4. <sup>2</sup> Vidjeti dio 4.4. <sup>3</sup> Na mjestima uboda. <sup>4</sup> Uključuje pseudomembranski i hemoragijski kolitis (vidjeti dio 4.4). <sup>5</sup> Umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a zabilježeno je u bolesnika koji su liječeni betalaktamskim antibioticima, ali njihov značaj je nepoznat. <sup>6</sup> Ovi slučajevi su zabilježeni s drugim penicilinima i cefalosporinima (vidjeti dio 4.4). <sup>7</sup> Ako se pojavi bilo koja reakcija hipersenzitivnog dermatitisa, treba prestati s liječenjem (vidjeti dio 4.4). <sup>8</sup> Vidjeti dio 4.9. <sup>9</sup> Vidjeti dio 4.4. <sup>10</sup> 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 nuspojave: **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**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: kombinacije penicilina, uključujući inhibitore beta laktamaza;  
ATK: J01 CR 02

### Mehanizam djelovanja

Amoksicilin je polusintetski penicilin (betalaktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (koji se odnosi na protein-vezujućim proteinima, PVP) u biosintezi bakterijskih 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 sprečava 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/klavulanske 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	Prijelomne točke osjetljivosti (µg/ml)		
	Osjetljiv	Srednje osjetljiv	Rezistentan
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Koagulaza-negativni stafilokoki <sup>2</sup>	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1 – 2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Gram-negativni anaerobi <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Gram-pozitivni anaerobi <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Prijelomne točke nevezane za vrstu <sup>1</sup>	≤ 2	4 - 8	> 8

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

<sup>2</sup> Zabilježene vrijednosti su koncentracije oksacilina.

<sup>3</sup> Vrijednosti prijelomnih točaka u tablici su temeljene na prijelomnim točkama za ampicilin.

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

<sup>5</sup> 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.

<u>Uobičajeno osjetljive</u>
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin) <sup>f</sup> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> i ostali beta-hemolitički streptokoki <i>Streptococcus viridans</i> skupina
<u>Aerobni Gram- negativni mikroorganizmi</u> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>§</sup> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i>

<i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Vrste čija stečena rezistencija može biti problem</u>
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>§</sup>
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Prirođeno rezistentni mikroorganizmi</u>
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <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>
<u>Ostali mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<p><sup>§</sup> Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije.</p> <p><sup>£</sup> Svi stafilokoki rezistentni na meticilin otporni su na amoksisilin/klavulansku kiselinu.</p> <p><sup>§</sup> Svi sojevi s rezistencijom na amoksisilin koja nije posredovana betalaktamazama otporni su na ovaj lijek.</p> <p><sup>1</sup> Sojevi <i>Streptococcus pneumoniae</i> koji su rezistentni na penicilin ne bi trebali biti liječeni ovim lijekom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).</p> <p><sup>2</sup> Sojevi sa smanjenom osjetljivošću zabilježeni su u nekim zemljama EU s učestalošću većom od 10%.</p>

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Prikazani su rezultati farmakokinetičkih ispitivanja u kojima su amoksisilin/klavulanska kiselina primjenjivani zdravim dobrovoljcima u dozi od 500 mg/100 mg ili 1000 mg/200 mg kao bolusne intravenske injekcije što je prikazano niže.

Srednji (±SD) farmakokinetički parametri				
<i>Bolusna intravenska injekcija</i>				
Primijenjena doza	Amoksisilin			
	Doza	Srednja vršna koncentracija u	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC (h.mg/l)

		serumu ( $\mu\text{g/ml}$ )			(% 0 do 6 sati)
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 bjelancevine se veže oko 25% klavulanske kiseline i 18% amoksicilina. Pravidni 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).

### Biotransformacija

Amoksicilin se dijelomično izlučuje u urin kao neaktivna peniciloična kiselina u količinama ekvivalentnim 10 do 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 u zdravih ispitanika. U urin se u nepromijenjenom obliku izluči približno 60-70% amoksicilina i približno 40-65% klavulanske kiseline tijekom prvih 6 sati nakon primjene jedne bolusne intravenske injekcije (1000mg/ 200mg). 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. U 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 u starijih bolesnika s obzirom da je veća vjerojatnost da imaju smanjenu bubrežnu funkciju te je korisno pratiti istu.

### Oštećenje 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 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 lijeka MEDOCLAV ili njegovih komponenti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Nema.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

MEDOCLAV se ne smije miješati s krvnim proizvodima, ostalim proteinskim tekućinama kao što su hidrolizati proteina niti s intravenskim lipidnim emulzijama.

Ako se MEDOCLAV 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.

MEDOCLAV se ne smije miješati s infuzijama koje sadrže glukozu, dekstran ili bikarbonat.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 (dvije) godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju (zaštićeno od svjetlosti i vlage).

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

MEDOCLAV prašak dostupan je u prozirnoj staklenoj bočici (20 ml) s gumenim čepom i aluminijskom kapicom sa zaštitnim plastičnim poklopcem, 10 bočica u kutiji.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### Priprema otopine za intravensku injekciju

Voda za injekcije (Ph.Eur.) je uobičajeno otapalo. MEDOCLAV prašak se otapa u 20 ml otapala.

Pripremljenu otopinu MEDOCLAV praška treba davati polaganom iv. injekcijom tijekom 3 do 4 minute i iskoristiti unutar 20 minuta od rekonstitucije. Može se injicirati direktno u venu ili putem intravenske kanile.

#### Priprema otopina za intravensku infuziju

Alternativno, MEDOCLAV se može primijeniti u infuziji s vodom za injekcije, 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida za intravensku injekciju ili otopinom Ringerovog laktata za intravensku infuziju. MEDOCLAV treba rekonstituirati kao što je prethodno opisano za injekcije. Rekonstituiranu otopinu 1,2 g treba bez odlaganja dodati u 100 ml infuzijske otopine (npr. pomoću mini vrećice ili linijske birete ('in-line burette')). Infundirati tijekom 30-40 minuta i završiti unutar 2 sata od rekonstitucije, ako se kao infuzijska tekućina koristi voda za injekcije, 0,9%-tna otopina natrijevog klorida za intravensku injekciju ili otopina Ringerovog laktata za intravensku infuziju.

MEDOCLAV je manje stabilan u infuzijama koje sadrže glukozu, dekstran ili bikarbonat. Rekonstituirana otopina se stoga ne smije dodavati u takve otopine, no može se injicirati putem intravenske kanile kroz 3 do 4 minute.

Bilo koju preostalu količinu antibiotske otopine treba baciti.  
Za zbrinjavanje neiskorištenog lijeka nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cipar

#### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-374176903

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

30. studeni 2012./ 15. listopada 2018.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

21. lipnja 2023.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (<http://www.halmed.hr>).