

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Amoksicilin/klavulanska kiselina Aptapharma, 1000 mg/200 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

INN: amoksicilin/klavulanska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1000 mg amoksicilina u obliku amoksicilin-natrijuma i 200 mg klavulanske kiseline u obliku kalijum-klavulanata.

Jedan mililitar rekonstituisanog rastvora sadrži 50 mg amoksicilina i 10 mg klavulanske kiseline.

Jedna bočica sadrži 1 mmol (39,1 mg) kalijuma i 2,7 mmol (62,9 mg) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.

Beo ili skoro beo sterilni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Amoksicilin/klavulanska kiselina Aptapharma je indikovano u terapiji sledećih infekcija kod odraslih osoba i dece (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1):

- teške infekcije uha, nosa i grla (kao što su mastoiditis, peritonzilarne infekcije, epiglotitis i sinuzitis praćen teškim sistemskim znakovima i simptomima);
- akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa (adekvatno dijagnostikovane);
- vanbolnička pneumonija;
- cistitis;
- pijelonefritis;
- infekcije kože i mekih tkiva, posebno celulitis, ujed životinjskog porekla, teški dentogeni apscesi sa celulitisom koji se širi;
- infekcije kostiju i zglobova, posebno osteomijelitis;
- intraabdominalne infekcije;
- genitalne infekcije kod žena.

Profilaksa infekcija povezanih sa većim hirurškim zahvatima kod odraslih osoba, poput onih koji obuhvataju:

- gastrointestinalni trakt;
- karličnu duplju;
- glavu i vrat;

- bilijarni trakt.

Potrebno je uzeti u obzir zvanične vodiče o adekvatnoj primeni antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doze su izražene kao sadržaj amoksicilina/klavulanske kiseline, izuzev u slučaju kada su izražene doze pojedinačnih komponenti.

Prilikom izbora doze leka Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma u terapiji infekcije potrebno je uzeti u obzir sledeće:

- očekivane patogene i njihovu osetljivost na antibakterijske lekove (videti odeljak 4.4);
- težinu i mesto infekcije;
- uzrast, telesnu masu i funkciju bubrega pacijenta, u skladu sa dole navedenim podacima.

Potrebno je uzeti u obzir primenu drugih oblika i jačina leka koji sadrži kombinaciju amoksicilina klavulanske kiseline (npr. onih koje obezbeđuju veće doze amoksicilina i/ili različite odnose koncentracija amoksicilina i klavulanske kiseline) onda kada je to neophodno (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Ova formulacija leka Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma (prašak za rastvor za injekciju/infuziju) primenjena prema dole navedenim preporukama obezbeđuje ukupnu dnevnu dozu od 3000 mg amoksicilina i 600 mg klavulanske kiseline. Ukoliko se smatra da je potrebno primeniti veću dnevnu dozu amoksicilina, preporučuje se izbor druge dostupne formulacije amoksicilina, kako bi se izbegla nepotrebna primena velikih dnevnih doza klavulanske kiseline.

Trajanje terapije treba da bude određeno kliničkim odgovorom pacijenta. Pojedine infekcije (npr. osteomijelitis) zahtevaju primenu terapije tokom dužeg vremenskog perioda. Lečenje ne treba da traje duže od 14 dana bez ponovljene kliničke procene (videti odeljak 4.4 za informacije u vezi sa produženom terapijom).

Potrebno je uzeti u obzir preporuke lokalnih vodiča o odgovarajućoj učestalosti primena doza amoksicilina/klavulanske kiseline.

Odrasle osobe i deca telesne mase ≥ 40 kg

Preporučena doza u terapiji infekcija je 1000 mg/200 mg na svakih 8 sati.

Profilaksa infekcija u hirurgiji	Za procedure koje traju manje od 1 sata, preporučena doza leka Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma je 1000 mg + 200 mg do 2000 mg + 200 mg, primenjeno prilikom uvođenja u anesteziju (doza od 2000 mg/200 mg se može postići primenom druge formulacije leka koji sadrži kombinaciju amoksicilina/klavulanske kiseline [□]). Za procedure koje traju duže od 1 sata, preporučena doza leka Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma je 1000 mg/200 mg do 2000 mg/200 mg [□], primenjeno prilikom uvođenja u anesteziju, do najviše tri doze od 1000 mg/200 mg tokom 24 sata. Postojanje jasnih kliničkih znakova infekcije
----------------------------------	---

	tokom hirurške intervencije zahtevaće primenu uobičajene postoperativne terapije intravenskim ili oralnim putem.
--	--

□ U Republici Srbiji nije registrovana intravenska formulacija leka koji sadrži kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline kojom bi se postigle doze od 2000 mg/200 mg.

Deca telesne mase < 40 kg

Preporučene doze:

- Deca uzrasta 3 meseca života i starija: 25 mg /5 mg po kg telesne mase na svakih 8 sati
- Deca mlađa od 3 meseca života ili telesne mase manje od 4kg: 25mg/5mg po kg telesne mase na svakih 12 sati

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje doze je zasnovano na maksimalnoj preporučenoj koncentraciji amoksicilina. Kod pacijenata sa klirensom kreatinina (CrCl) većim od 30 ml/min nije potrebno prilagođavanje doze.

Odrasle osobe i deca telesne mase ≥ 40 kg

CrCl:10-30 ml/min	Inicijalna doza od 1000 mg/200 mg i zatim potom doza od 500 mg + 100 mg, primenjena dva puta dnevno
CrCl < 10 ml/min	Inicijalna doza od 1000 mg/200 mg i zatim doza od 500 mg/100 mg, primenjena na svaka 24 sata
Hemodijaliza	Inicijalna doza od 1000 mg/200 mg praćena zatim primenom doze od 500 mg/100 mg na svaka 24 sata, plus primena doze od 500 mg /100 mg na kraju dijalize (s obzirom na to da su koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu smanjene)

Deca telesne mase < 40kg

CrCl:10-30 ml/min	Doza od 25 mg/5 mg po kg telesne mase primenjeno na svakih 12 sati
CrCl < 10 ml/min	Doza od 25 mg/5 mg po kg telesne mase primenjeno na svaka 24 sata
Hemodijaliza	Doza od 25 mg/5 mg po kg telesne mase primenjeno na svaka 24 sata, plus doza od 12,5 mg/ 2,5 mg po kg telesne mase na kraju dijalize (s obzirom na to da su koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu smanjene)

Oštećenje funkcije jetre

Dozirati uz oprez i pratiti funkciju jetre u pravilnim vremenskim intervalima (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Način primene

Lek Amoksicilin/klavulanska kiselina Aptapharma, prašak za rastvor za injekciju/infuziju je namenjen za intravensku primenu.

Lek Amoksicilin/klavulanska kiselina Aptapharma se može primeniti bilo putem spore intravenske injekcije tokom perioda od 3 do 4 minuta direktno u venu ili putem kanile sa kapaljakom ili putem infuzije tokom 30 do 40 minuta.

Lek Amoksicilin/klavulanska kiselina Aptapharma nije pogodan za intramuskularnu primenu.

Kod dece mlađe od 3 meseca, lek Amoksicilin/klavulanska kiselina Aptapharma je potrebno primeniti isključivo putem infuzije.

Terapija kombinacijom amoksicilin/klavulanska kiselina može biti započeta primenom oblika za intravensku primenu i završena primenom odgovarajućeg oralnog oblika leka, prilagođena za svakog pojedinačnog pacijenta.

Za uputstva o rekonstituciji i razblaživanju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance leka, na peniciline ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka, koje su navedene u odeljku 6.1.

Teška reakcija rane preosetljivosti (npr. anafilaksa) na drugi beta-laktamski lek (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.

Prisustvo žutice/oštećenja jetre usled primene amoksicilina/klavulanske kiseline u anamnezi (videti odeljak 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre započinjanja terapije amoksicilinom/klavulanskom kiselinom, potrebno je pažljivo ispitati postojanje prethodnih reakcija preosetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge beta-laktamske antibiotike (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Kod pacijenata koji su na terapiji penicilinima zabeležene su ozbiljne, a povremeno i reakcije prosetljivosti sa smrtnim ishodom (uključujući anafilaktoidne reakcije i teške neželjene reakcije na koži). Reakcije preosetljivosti mogu napredovati u Kunisov sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može dovesti do infarkta miokarda (videti odeljak 4.8). Ove neželjene reakcije su verovatnije kod osoba sa preosetljivošću na penicilin u anamnezi i kod atopičnih pacijenata. Ukoliko se javi alergijska reakcija, terapiju treba prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju alternativnim lekovima.

Sindrom enterokolitisa izazvan lekovima (engl. *drug-induced enterocolitis syndrome*, DIES) prijavljen uglavnom kod dece koja su primala amoksicilin/klavulanat (videti odeljak 4.8). DIES je alergijska reakcija čiji je glavni simptom produženo povraćanje (1-4 sata nakon primene leka), bez kožnih ili respiratornih simptoma alergije. Dodatni simptomi mogu uključivati bol u stomaku, dijareju, hipotenziju ili leukocitozu sa neutrofilijom. Zabeleženi su i teški slučajevi, uključujući progresiju bolesti koja dovodi do stanja šoka.

Ukoliko je potvrđeno da je infekcija izazvana mikroorganizmima osetljivim na amoksicilin, potrebno je razmotriti mogućnost prelaska sa terapije amoksicilinom/klavulanskom kiselinom na terapiju amoksicilinom u skladu sa zvaničnim smernicama.

Primena navedene formulacije leka Amoksicilin/klavulanska kiselina Aptapharma nije odgovarajuća u slučaju kada postoji visoki rizik da su pretpostavljeni patogeni rezistentni na beta-laktamske antibiotike a

rezistencija nije posledica beta-laktamaza osetljivih na inhibiciju klavulanskom kiselinom. S obzirom na to da nisu dostupni specifični podaci za $T > MIC$ i da su podaci sa komparativnim formulacijama za oralnu primenu granični, postoji mogućnost da primena navedene formulacije (bez dodatnog amoksicilina) neće biti odgovarajuća u terapiji penicilin rezistentne *S. pneumoniae*.

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i onih koji primaju velike doze leka mogu se javiti konvulzije (videti odeljak 4.8).

U slučaju sumnje na infektivnu mononukleozu, treba izbegavati primenu amoksicilina/klavulanske kiseline, s obzirom da je pojava morbiliformnog osipa bila povezana sa primenom amoksicilina.

Istovremena primena alopurinola prilikom primene terapije amoksicilinom može povećati verovatnoću pojave alergijskih reakcija na koži.

Produžena primena leka može povremeno dovesti do dominantnog rasta neosetljivih mikroorganizama.

Ukoliko se na početku terapije javi generalizovani eritem praćen povišenom telesnom temperaturom i pustulama, to može biti simptom akutne generalizovane egzantemozne pustuloze (AGEP) (videti odeljak 4.8). Pojava navedene reakcije zahteva prekid primene leka Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma i predstavlja kontraindikaciju za svaku dalju primenu amoksicilina.

Savetuje se oprez prilikom primene amoksicilina/klavulanske kiseline kod pacijenata sa dokazanim oštećenjem jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.8).

Pojava hepatičnih događaja prijavljivana je uglavnom kod osoba muškog pola i starijih pacijenata i može se povezati sa dugotrajnom terapijom. Pojava navedenih događaja veoma retko je prijavljena kod dece. U svim populacionim grupama, znaci i simptomi se obično jave tokom ili neposredno nakon primene terapije, ali u pojedinim slučajevima mogu postati očigledni tek nekoliko nedelja po prekidu terapije. Navedeni događaji su uglavnom reverzibilne prirode. Hepatični događaji mogu biti teški i u izuzetno retkim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi. Takvi događaji su se gotovo uvek javljali kod pacijenata sa teškim osnovnim oboljenjem ili kod pacijenata koji istovremeno primenjuju lekove za koje je poznato da imaju moguć uticaj na jetru (videti odeljak 4.8).

Pojava kolitisa povezanog sa primenom antibiotika prijavljena je kod primene gotovo svih antibakterijskih lekova uključujući amoksicilin i njegova težina može varirati od blagog oblika do kolitisa koji ugrožava život pacijenta (videti odeljak 4.8). Zbog toga je važno uzeti u obzir navedenu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se javi dijareja tokom ili nakon primene bilo kojih antibiotika. U slučaju pojave kolitisa povezanog sa primenom antibiotika potrebno je odmah prekinuti sa primenom amoksicilin/klavulanske kiseline, posavetovati se sa lekarom i započeti sa primenom odgovarajuće terapije. U navedenim okolnostima je kontraindikovana primena antiperistaltika.

Prilikom produžene primene terapije savetuje se periodično ispitivanje funkcija sistema organa, uključujući funkciju bubrega, jetre i hematopoeze.

Produženje protrombinskog vremena je retko prijavljivano kod pacijenata kod kojih je primenjena amoksicilin/klavulanska kiselina. U slučaju da je propisana istovremena primena antikoagulantne terapije potrebno je odgovarajuće praćenje stanja pacijenta. Može biti neophodno prilagođavanje doze oralnih antikoagulantnih lekova kako bi se održao željeni stepen antikoagulacije (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Kod pacijenata sa oštećenjem bubrega potrebno je prilagođavanje doze leka u skladu sa stepenom oštećenja (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata sa smanjenim izlučivanjem urina (uključujući akutno oštećenje bubrega), veoma retko je uočena pojava kristalurije, uglavnom prilikom parenteralne primene terapije. Tokom primene velikih doza amoksicilina savetuje se održavanje odgovarajućeg unosa tečnosti i izlučivanja urina kako bi se smanjila

mogućnost nastanka amoksicilinom izazvane kristalurije. Kod pacijenata sa urinarnim kateterom potrebna je redovna provera prohodnosti katetera (videti odeljak 4.8 i 4.9).

Tokom terapije amoksicilinom, uvek je potrebno primeniti enzimске metode glukoza-oksidade u cilju ispitivanja prisustva glukoze u urinu zbog moguće pojave lažno pozitivnih rezultata prilikom primene neenzimskih metoda.

Prisustvo klavulanske kiseline u sastavu leka Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma može uzrokovati nespecifično vezivanje IgG i albumina za membrane eritrocita, dovodeći do lažno pozitivnog *Coombs*-ovog testa.

Bilo je izveštaja o dobijanju pozitivnih rezultata primenom Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testova kod pacijenata na terapiji amoksicilin/klavulanskom kiselinom, za koje je naknadno utvrđeno da nisu imali *Aspergillus* infekciju. Prijavljene su ukrštene reakcije između polisaharida neaspergilnog porekla i polifuranoza u Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testu. Zato je potrebno da se pozitivni rezultati testa kod pacijenata koji primaju amoksicilin/klavulansku kiselinu pažljivo tumače i budu potvrđeni drugim dijagnostičkim metodama.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži 62,9 mg (2,8 mmol) natrijuma po bočici, što odgovara 3,1% preporučenog dnevnog unosa koji prema preporukama WHO iznosi 2 g za odrasle osobe.

Lek Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma, prašak za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 39,3 mg (1 mmol) kalijuma po bočici. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenta sa smanjenom funkcijom bubrega ili kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos kalijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici imaju široku primenu u praksi bez zabeleženih izveštaja o interakcijama. Međutim, u literaturi postoje slučajevi povećanog internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) kod pacijenata na terapiji održavanja acenokumarolom ili varfarinom i propisanom terapijom amoksicilinom. Ukoliko je istovremena primena lekova neophodna, potrebno je pažljivo pratiti protrombinsko vreme ili INR, uz dodavanje ili povlačenje amoksicilina iz terapije. Osim toga, može biti neophodno prilagođavanje doza oralne antikoagulantne terapije (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti ekskreciju metotreksata, što može dovesti do povećanja toksičnosti.

Probenecid

Ne preporučuje se istovremena primena sa probenecidom. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istovremena primena sa probenecidom može dovesti do povećanja i produženog održavanja koncentracije amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

Mikofenolat mofetil

Nakon započinjanja terapije oralne primene amoksicilina i klavulanske kiseline kod pacijenata koji primaju mikofenolat mofetil, zabeleženo je smanjenje koncentracije aktivnog metabolita mikofenolne kiseline (MFK) za 50%, izmereno neposredno pre primene sledeće doze leka. Promena u navedenoj koncentraciji pre primene doze ne mora precizno predstaviti primenu u ukupnoj izloženosti MFK. Zbog toga, promena doze mikofenolat mofetila obično nije neophodna, ukoliko su odsutni klinički pokazatelji poremećaja funkcije grafta. Ipak, savetuje se pažljivo kliničko praćenje tokom istovremene primene navedenih lekova, kao i kratko vreme nakon završenog lečenja antibiotikom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na postojanje direktnih ili indirektnih štetnih dejstava na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Ograničeni podaci o primeni amoksicilina/klavulanske kiseline tokom trudnoće kod ljudi ne ukazuju na postojanje povišenog rizika za nastanak kongenitalnih malformacija. U jednom kliničkom ispitivanju žena koje su imale rupturu fetalne membrane pre termina, zabeleženo je da profilaktička terapija amoksicilinom/klavulanskom kiselinom može biti udružena sa povećanim rizikom za nastanak nekrotizirajućeg enterokolitisa kod novorođenčadi. Primenu leka treba izbegavati tokom trudnoće, osim ukoliko lekar smatra da je primena neophodna.

Dojenje

Obe aktivne supstance leka se izlučuju u majčino mleko (nisu poznata dejstva klavulanske kiseline na odojčad). Posledično, moguća je pojava dijareje i gljivične infekcije sluzokože kod odojčeta, tako da je moguće da će biti potreban prestanak dojenja.

Amoksicilin/klavulansku kiselinu treba primeniti tokom dojenja isključivo nakon procene koristi/rizika od primene terapije od strane odgovornog lekara.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena klinička ispitivanja o uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, moguća je pojava neželjenih reakcija (npr. Alergijskih reakcija, vrtoglavice, konvulzija), koje mogu imati uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjene reakcije

Najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek su dijareja, mučnina i povraćanje.

U daljem tekstu su navedene neželjene reakcije na lek Amoksicilin/klavulanska kiselina Aptapharma iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja, klasifikovane prema MedDRA klasifikaciji sistema organa.

Klasifikacija učestalosti pojave neželjenih reakcija izvršena je na sledeći način:

veoma česta	≥ 1/10
česta	≥ 1/100 do < 1/10
povremena	≥ 1/1000 do < 1/100
retka	≥ 1/10 000 do < 1/1000
veoma retka	< 1/10 000
nepoznato	(nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije	
Mukokutana kandidijaza	Česta
Preteran rast neosetljivih mikroorganizama	Nepoznata
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Retka
Trombocitopenija	Retka
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznata
Hemolitična anemija	Nepoznata
Produženje vremena krvavljenja i protrombinskog vremena ¹	Nepoznata

Poremećaji imunskog sistema¹⁰	
Angioneurotski edem	Nepoznata
Anafilaksa	Nepoznata
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznata
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznata
Poremećaji nervnog sistema	
Vrtoglavica	Povremena
Glavobolja	Povremena
Konvulzije ²	Nepoznata
Aseptični meningitis	Nepoznata
Vaskularni poremećaji	
Tromboflebitis ³	Retka
Gastrointestinalni poremećaji	
Dijareja	Česta
Mučnina	Povremena
Povraćanje	Povremena
Indigestija	Povremena
Kolitis povezan sa primenom antibiotika ⁴	Nepoznata
Sindrom enterokolitisa izazvanog lekom	Nepoznata
Akutni pankreatitis	Nepoznata
Hepatobilijarni poremećaji	
Povećane vrednosti AST i/ili ALT ⁵	Povremena
Hepatitis ⁶	Nepoznata
Holestatska žutica ⁶	Nepoznata
Poremećaji kože i potkožnog tkiva⁷	
Kožni osip	Povremena
Pruritus	Povremena
Urtikarija	Povremena
<i>Erythema multiforme</i>	Retka
<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom	Nepoznata
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznata
Bulozni eksfolijativni dermatitis	Nepoznata
Akutna generalizovana egzantemozna pustuloza (AGEP) ⁹	Nepoznata
Reakcije na lek praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima (<i>DRESS</i>)	Nepoznata
Linearno IgA oboljenje	Nepoznata
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Intersticijalni nefritis	Nepoznata
Kristalurija ⁸	Nepoznata
Poremećaji srca	
Kunisov sindrom	Nepoznata
1. Videti odeljak 4.4 2. Videti odeljak 4.4 3. Na mestu primene injekcije 4. Uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragijski kolitis (videti odeljak 4.4) 5. Zabeleženo je umereno povećanje vrednosti AST i/ili ALT kod pacijenata lečenih beta-laktamskim antibioticima, ali nije poznat značaj navedenih podataka	

- | | |
|-----|--|
| 6. | Pojava navedenih događaja zabeležena je prilikom primene drugih penicilina i cefalosporina (videti odeljak 4.4) |
| 7. | Ukoliko dođe do pojave bilo koje reakcije hipersenzitivnog dermatitisa, neophodno je prekinuti primenu terapije (videti odeljak 4.4) |
| 8. | Videti odeljak 4.9 |
| 9. | Videti odeljak 4.4 |
| 10. | Videti odeljke 4.3 i 4.4 |

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci predoziranja

Moguće je ispoljavanje gastrointestinalnih simptoma i poremećaja ravnoteže tečnosti i elektrolita. Uočena je pojava amoksicilinom izazvane kristalurije, koja je u pojedinim slučajevima dovodila do insuficijencije bubrega (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod pacijenata koji dobijaju velike doze leka moguća je pojava konvulzija.

Postoje prijavljeni slučajevi taloženja amoksicilina u urinarnim kateterima, uglavnom nakon intravenske primene velikih doza leka. Potrebna je redovna provera prohodnosti katetera (videti odeljak 4.4).

Terapija intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi se mogu lečiti simptomatski, uz oprez u pogledu održavanja ravnoteže tečnosti i elektrolita.

Amoksicilin/klavulanska kiselina se iz cirkulacije mogu ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: kombinacije penicilina, uključujući i kombinacije sa inhibitorima beta-laktamaze

ATC šifra: J01CR02

Mehanizam dejstva

Amoksicilin je polusintetski penicilin (beta laktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (često se odnosi na penicilin-vezujuće proteine, PBP) u biosintezi bakterijskog peptidoglikana, koji je integralna

strukturna komponenta bakterijskog ćelijskog zida. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do slabljenja ćelijskog zida, što je obično praćeno lizom ćelije i ćelijskom smrću.

Amoksisicilin je podložan degradaciji beta laktamazama, koje stvaraju rezistentne bakterije i zbog toga spektar aktivnosti amoksisicilina kao monoterapije ne uključuje mikroorganizme koji proizvode navedene enzime.

Klavulanska kiselina je beta-laktam strukturno sličan penicilinima. Ona inaktivira pojedine beta-laktamaze, na taj način sprečavajući inaktivaciju amoksisicilina. Klavulanska kiselina u monoterapiji ne pokazuje antibakterijsko dejstvo od kliničkog značaja.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos

Smatra se da je vreme izloženosti koncentracijama većim od minimalne inhibitorne koncentracije ($T > \text{MIK}$) najznačajniji faktor efikasnosti amoksisicilina.

Mehanizam nastanka rezistencije

Dva osnovna mehanizma za nastanak rezistencije na amoksisicilin/klavulansku kiselinu su:

- Inaktivacija onim bakterijskim beta-laktamazama koje nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući klasu B, C i D;
- Promena u penicilin-vezujućim proteinima (PBPs), koja smanjuje afinitet antibakterijskog leka prema ciljnoj strukturi.

Nepropustljivost bakterija ili mehanizama efluks pumpe može prouzrokovati ili doprineti nastanku bakterijske rezistencije, posebno kod Gram-negativnih bakterija.

Granične vrednosti

Granične vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracija za amoksisicilin/klavulansku kiselinu su vrednosti određene od strane Evropske komisije za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST)

Mikroorganizam	Granična vrednost osetljivosti (mikrograma/ml)		
	Osetljiv	Intermedijeran	Rezistentan
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaza negativne stafilokoke ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negativni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-pozitivni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Granične vrednosti osetljivosti nezavisne od vrste ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Prijavljene vrednosti odnose se na koncentracije amoksisicilina. U cilju ispitivanja osetljivosti, koncentracija klavulanske kiseline je fiksna i iznosi 2 mg/l.

² Prijavljene vrednosti odnose se na koncentracije oksacilina.

³ Granične vrednosti osetljivosti navedene u tabeli zasnovane su na graničnim vrednostima osetljivosti na ampicilin.

⁴ Granična vrednost rezistentnosti $R > 8$ mg/l obezbeđuje da su svi izolati sa postojećim mehanizmima rezistencije prijavljeni kao rezistentni.

⁵ Granične vrednosti osetljivosti navedene u tabeli zasnovane su na granicama osetljivosti na benzilpenicilin.

Prevalenca rezistencije može da varira kako geografski, tako i sa vremenom kod određenih vrsta mikroorganizama, zbog čega su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno pri lečenju teških infekcija. Prema potrebi, treba potražiti savet stručnjaka ukoliko je lokalna prevalenca rezistencije takva da je korist od primene leka kod pojedinih tipova infekcija diskutabilna.

Uobičajeno osetljive vrste
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (osetljiv na meticilin) [£] <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i ostale beta-hemolitičke streptokoke <i>Streptococcus viridans</i> grupa
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <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>
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> [§]
<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>
Prirodno rezistentni mikroorganizmi
<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>
[§] Prirodno intermedijerno osjetljivi u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije. [£] Sve meticilin-rezistentne stafilocoke su rezistentne na amoksicilin/klavulansku kiselinu. [§] Svi sojevi rezistentni na amoksicilin, mehanizmom koji nije posredovan beta laktamazama, su rezistentni na amoksicilin/klavulansku kiselinu. ¹ Moguće je da primena navedene formulacije amoksicilina/klavulanske ne bude odgovarajuća u lečenju infekcije bakterijom <i>Streptococcus pneumoniae</i> koja je rezistentna na penicilin (videti odeljke 4.2 i 4.4). ² U pojedinim zemljama EU prijavljena je pojava sojeva sa sniženom osjetljivošću, sa učestalošću većom od 10 %.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Farmakokinetički rezultati ispitivanja u kojem je amoksicilin/klavulanska kiselina bio primenjen grupama zdravih ispitanika u dozi od 500 mg/100 mg ili 1000 mg/200 mg u obliku intravenske bolus injekcije, navedeni su u daljem tekstu.

Srednji (±SD) farmakokinetički parametri					
<i>Bolus intravenska injekcija</i>					
Primenjena doza	Amoksicilin				
	Doza	Srednja vrednost maksimalne koncentracije u serumu (mikrograma/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Izlučeno u urinu (urinary recovery) (%; 0 do 6 h)
Amoksicilin/klavulanska kiselina 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
Amoksicilin/klavulanska kiselina 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Primenjena doza	Klavulanska kiselina				
	Doza	Srednja vrednost maksimalne koncentracije u serumu (mikrograma/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Izlučeno u urinu (urinary recovery) (%; 0 do 6 h)
Amoksicilin/klavulanska kiselina 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
Amoksicilin/klavulanska kiselina 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8

Distribucija

Od ukupne količine prisutne u plazmi, za proteine plazme je vezano približno 25% klavulanske kiseline i 18% amoksicilina. Pravidni volumen distribucije iznosi oko 0,3-0,4 l/kg za amoksicilin i oko 0,2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primene i amoksicilin i klavulanska kiselina nađeni su u žučnoj kesi, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu, sinovijalnim i peritonealnim tečnostima, žuči i gnoju.

Amoksicilin se ne distribuira u dovoljnoj meri u cerebrospinalnu tečnost.

Na osnovu ispitivanja na životinjama, nema dokaza o značajnom zadržavanju u tkivima supstanci poreklom od neke od aktivnih supstanci leka. Amoksicilin se, kao i većina penicilinskih lekova, može naći u majčinom mleku. Klavulanska kiselina se takođe može naći u tragovima u majčinom mleku (videti odeljak 4.6).

Biotransformacija

Amoksicilin se delom ekskretuje urinom u vidu neaktivne penicilinske kiseline u količinama koje su ekvivalentne 10 do 25 % inicijalne doze. Klavulanska kiselina podleže intenzivnom metabolizmu u ljudskom organizmu i eliminiše se putem urina i fecesa i u vidu ugljen-dioksida u izdahnutom vazduhu.

Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksicilina je putem bubrega, dok se eliminacija klavulanske kiseline odvija i renalnim i nerenalnim mehanizmima.

Srednje poluvreme eliminacije amoksicilina/klavulanske kiseline iznosi približno jedan čas, a srednji ukupni klirens iznosi približno 25 l/h kod zdravih ispitanika. Približno 60 do 70% amoksicilina i približno 40 do 65% klavulanske kiseline se u nepromenjenom obliku izluči urinom tokom prvih 6 sati nakon primene pojedinačne doze od 500 mg/100mg ili pojedinačne doze od 1000 mg/200mg u vidu bolus intravenske injekcije. Različita klinička ispitivanja su pokazala vrednost urinarne ekskrecije 50-85 % za amoksicilin i 27-60 % za klavulansku kiselinu tokom perioda od 24 sata. Najveća količina klavulanske kiseline se ekskretuje tokom prva 2 sata nakon primene leka.

Istovremena primena sa probenecidom odlaže izlučivanje amoksicilina, ali ne odlaže izlučivanje klavulanske kiseline putem bubrega (videti odeljak 4.5).

Starost

Poluvreme eliminacije amoksicilina je slično kod dece uzrasta približno 3 meseca do 2 godine života, kod starije dece i kod odraslih osoba. Kod veoma male dece (uključujući prevremeno rođenu novorođenčad) tokom prve nedelje života učestalost primene leka ne treba da prelazi dva puta dnevno, usled nedovoljne razvijenosti renalnih puteva eliminacije. Kod starijih pacijenata se, s obzirom na veću verovatnoću smanjene funkcije bubrega, savetuje oprez prilikom odabira doze leka, a od koristi može biti praćenje funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

Ukupni klirens amoksicilina/klavulanske kiseline iz seruma se smanjuje proporcionalno sa smanjenjem funkcije bubrega. Smanjenje klirensa leka je izrazitije za amoksicilin nego za klavulansku kiselinu, s obzirom na to da se veći procenat amoksicilina izlučuje putem bubrega. Zbog toga je kod oštećenja funkcije bubrega neophodno da se primenjenim dozama leka spreči neželjena akumulacija amoksicilina uz održavanje adekvatne koncentracije klavulanske kiseline (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Savetuje se oprez prilikom određivanja doze kod pacijenata sa oštećenjem jetre uz redovno praćenje funkcije jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne pokazuju poseban rizik kod ljudi na osnovu ispitivanja farmakološke bezbednosti, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

Ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza sprovedenim primenom amoksicilina/klavulanske kiseline na psima je zabeležena nadraženost želuca, povraćanje i prebojenost jezika.

Ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedena za lek Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma ili njegove aktivne komponente.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

Lek Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma, prašak za rastvor za injekciju/infuziju se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim onih navedenih u odeljku 6.6.

Lek Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma, prašak za rastvor za injekciju/infuziju se takođe ne sme mešati sa derivatima krvi, drugim proteinskim tečnostima kao što su hidrolizati proteina ili sa lipidnim emulzijama za intravensku primenu.

Ukoliko je propisana istovremena primena leka Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma sa aminoglikozidom, antibiotici se ne smeju mešati u istom špricu, boci za intravensku infuziju, kao ni priboru za primenu, s obzirom na to da pod navedenim okolnostima može doći do gubitka aktivnosti aminoglikozida.

Rastvor za injekciju/infuziju leka Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma se ne sme mešati sa infuzionim rastvorima koji sadrže glukozu, dekstran ili bikarbonate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: (za intravensku injekciju ili pre razblaživanja za infuziju)

Rekonstituisani rastvor (1 bočica sa 20 ml vode za injekciju) treba da se iskoristi ili razblaži odmah, u roku od 20 minuta.

Razblaženi rastvor za infuziju

Dokazana je fizičko-hemijska stabilnost razblaženog rastvora (rastvor za infuziju) 2-3 sata na temperaturi do 25 °C, ili 6 sati na temperaturi do 5 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisan i razblažen rastvor (1 rekonstituisana bočica u najmanjoj zapremini od 100 ml infuzione tečnosti) treba upotrebiti odmah.

Intravenske infuzije amoksicilina/klavulanske kiseline mogu se primenjivati u različitim intravenskim tečnostima. Prihvatljive koncentracije antibiotika održavaju se na 5 °C i na sobnoj temperaturi (25 °C) u preporučenim zapreminama sledećih infuzionih rastvora. Ukoliko se rekonstituišu i čuvaju na sobnoj temperaturi (25 °C), infuzije treba da se završe u vremenu navedenom u tabeli ispod.

<u>Intravenska infuzija</u>	<u>Potvrđena stabilnost na 25 °C</u>
Voda za injekcije Ph.Eur.	3 sata
Natrijum-hlorid 9 mg/ml (0,9 %) rastvor za infuziju	3 sata

Ringerov rastvor	2 sata
Ringer – laktat (Hartmanov rastvor)	2 sata
Kalijum-hlorid 3 mg/ml (0,3% w/v) i natrijum-hlorid 9 mg/ml (0,9% w/v) rastvor za infuziju	2 sata

Za čuvanje na temperaturi do 5 °C, rekonstituisani rastvori Amoksicilina/klavulanske kiseline AptaPharma mogu se dodati u prethodno ohlađene infuzione kese koje sadrže ili vodu za injekcije Ph. Eur. Ili natrijum-hlorid (0,9% w/v) koje se mogu čuvati do 6 sati. Nakon toga, infuziju treba primeniti odmah nakon što dostigne sobnu temperaturu.

Stabilnost rastvora leka zavisi od koncentracije. U slučaju da je potrebna upotreba koncentrovanijih rastvora u skladu sa tim je potrebno prilagoditi stabilnost.

Rekonstituisani rastvor leka se može ubrizgati u sistem za infuziju u roku od 3 do 4 min.

Svu preostalu neupotrebljenu količinu rastvora je potrebno odbaciti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaženja videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od stakla (staklo tipa II), zapremine 20 ml, sa crvenim čepom od hlorbutil gume tip I, aluminijumskom kapicom i polipropilenskim ljubičastim *flip-off* poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek je namenjen za jednokratnu upotrebu. Neiskorišćenu količinu rastvora je potrebno odložiti u skladu sa važećim propisima.

Rekonstituciju/razblaživanje leka je potrebno obaviti u aseptičnim uslovima. Pre primene leka potrebno je vizuelno pregledati rastvor na prisustvo mehaničkih onečišćenja ili promenu boje. Rastvor se može primeniti isključivo ukoliko je bistar i bez mehaničkih onečišćenja.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Priprema rastvora za intravensku injekciju

Voda za injekciju (Ph.Eur) je uobičajeni rastvarač. Sadržaj bočice leka Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma se rastvori u 20 ml vode za injekcije čime se dobija približno 20,9 ml rastvora za pojedinačnu dozu. Tokom procesa rekonstitucije moguća je prolazna pojava ružičaste prebojenosti rastvora. Rekonstituisani rastvori su bezbojni do blede žute boje.

Dobijeni rastvor se može primeniti u roku od 20 minuta nakon rekonstitucije.

Priprema rastvora za intravensku infuziju

Bočice leka Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma nisu prikladne za višedoznu primenu.

Lek Amoksicilin/klavulanska kiselina AptaPharma je potrebno rekonstituisati u skladu sa gore navedenim preporukama za pripremu rastvora za intravensku injekciju. Rekonstituisani rastvor je potrebno bez odlaganja dodati infuzionoj tečnosti zapremine 100 ml primenom male kese ili linijske birete.

Sme se primeniti samo rastvor koji je bistar i bez mehaničkih onečišćenja.

7. NOSILAC DOZVOLE

LICENTIS DOO BEOGRAD (NOVI BEOGRAD),
Bežanijskih ilegalaca 18b,
Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole: 000461244 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.06.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2026.