

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Amoksiklav[®], 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).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica sadrži 63 mg (2,7 mmol) natrijuma.

Jedna bočica sadrži 39 mg (1 mmol) kalijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Izgled praška: prašak bele do žućkaste boje.

Izgled rekonstituisanog rastvora: bistar rastvor praktično bez vidljivih čestica.

4.1. Terapijske indikacije

Lek Amoksiklav 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 infekcija 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 Amoksiklav 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 bubrežnu funkciju pacijenta, u skladu sa podacima navedenim u nastavku teksta.

Potrebno je uzeti u obzir primenu drugih oblika i jačina leka Amoksiklav (npr. onih koje obezbeđuju više 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 Amoksiklav (prašak za rastvor za injekciju/infuziju) primenjena prema preporukama navedenim u nastavku teksta 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 formulacije leka Amoksiklav, kako bi se izbegla nepotrebna primena visokih 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

U terapiji infekcija navedenih u odeljku 4.1: 1000 mg/200 mg na svakih 8 sati.

Za profilaksu u hirurgiji	<p>Za procedure koje traju manje od 1 sat, preporučena doza leka Amoksiklav 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 Amoksiklav).</p> <p>Za procedure koje traju duže od 1 sat, preporučena doza leka Amoksiklav 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 h.</p>
---------------------------	--

	Postojanje jasnih kliničkih znakova infekcije tokom operacije zahtevaće primenu uobičajene postoperativne terapije intravenskim ili oralnim putem.
--	--

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

Podešavanje doze leka se ne smatra neophodnim.

Oštećenje funkcije bubrega

Podešavanja doze su zasnovana na maksimalnoj preporučenoj količini amoksicilina.

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina (CrCl) većim od 30 mL/min nije potrebno podešavanje doze.

Odrasle osobe i deca telesne mase ≥ 40kg

CrCl:10-30 mL/min	Inicijalna doza od 1000 mg/200 mg i potom doza od 500 mg/100 mg, primenjena dva puta dnevno
CrCl < 10 mL/min	Inicijalna doza od 1000 mg/200 mg i potom doza od 500 mg/100 mg, primenjena na svaka 24 sata
Hemodijaliza	Inicijalna doza od 1000 mg/200 mg praćena potom 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 snižene)

Deca telesne mase < 40kg

CrCl:10-30 mL/min	25 mg/5 mg po kg telesne mase primenjeno na svakih 12 sati
CrCl < 10 mL/min	25 mg/5 mg po kg telesne mase primenjeno na svaka 24 sata
Hemodijaliza	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 (obzirom da su koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu snižene)
--	---

Oštećenje funkcije jetre

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

Način primene

Lek Amoksiklav, prašak za rastvor za injekciju/infuziju je namenjen za intravensku primenu.

Lek Amoksiklav se može primeniti bilo putem spore intravenske injekcije tokom perioda od 3 do 4 min direktno u venu ili putem kanile sa kapaljkom ili putem infuzije tokom 30 do 40 min. Lek Amoksiklav nije pogodan za intramuskularnu primenu.

Kod dece mlađe od 3 meseca života lek Amoksiklav je potrebno primeniti isključivo putem infuzije.

Terapija lekom Amoksiklav može biti započeta primenom oblika za intravensku primenu i završena primenom odgovarajućeg oblika za oralnu primenu, ukoliko se smatra da je primena navedene terapije odgovarajuća u individualnom slučaju pacijenta.

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

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, na peniciline ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

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

Žutica/oštećenja funkcije 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 lečenih penicilinima prijavljene su pojave teških i povremeno fatalnih (anafilaktoidnih) reakcija prosetljivosti. Navedene reakcije će se sa većom verovatnoćom javiti kod osoba koje imaju preosetljivost na penicilin u anamnezi i kod osoba sa atopijskom konstitucijom. U slučaju pojave alergijske reakcije, mora se prekinuti lečenje amoksicilinom/klavulanskom kiselinom i uvesti odgovarajuća alternativna terapija.

U slučaju kada je dokazano 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 vodičima.

Primena navedene formulacije leka Amoksiklav nije odgovarajuća u slučaju kada postoji visoki rizik da su pretpostavljeni patogeni rezistentni na beta-laktamske antibiotike, mehanizmom koji nije posredovan betalaktamazama osetljivim na inhibiciju klavulanskom kiselinom. S obzirom na to da nisu dostupni specifični podaci za $T > MIC$ i da su podaci za komparativne formulacije za oralnu primenu granični, postoji mogućnost da primena navedene formulacije (bez dodatnog amoksicilina) neće biti odgovarajuća u terapiji penicilin rezistentne *S. pneumoniae*.

Moguća je pojava konvulzija kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod pacijenata kod kojih se primenjuju visoke doze leka (videti odeljak 4.8).

U slučaju sumnje na infektivnu mononukleozu, treba izbegavati primenu amoksicilina/klavulanske kiseline, s obzirom na to da je pojava morbiliformnog osipa bila udružena sa navedenim stanjem nakon primene 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.

Pojava generalizovanog eritema praćenog groznicom, udruženog sa pustulama, na početku primene terapije, može predstavljati simptom akutne generalizovane egzantemozne pustuloze (AGEP) (videti odeljak 4.8). Pojava navedene reakcije zahteva prekid primene leka Amoksiklav i u tom slučaju je kontraindikovana svaka kasnija primena amoksicilina.

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

Pojava hepatičnih događaja prijavljivana je uglavnom kod osoba muškog pola i starijih osoba i može se povezati sa produženom primenom terapije. Pojava navedenih događaja veoma retko je prijavljena kod dece. U svim populacionim grupama, znaci i simptomi se obično javе tokom ili neposredno nakon primene terapije, ali u pojedinim slučajevima mogu postati očigledni tek nekoliko nedelja po prekidu primene 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 leka Amoksiklav, 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 primenjen amoksicilin/klavulanska kiselina. U slučaju da je propisana istovremena primena antikoagulantne terapije potrebno je odgovarajuće praćenje stanja pacijenta. Može biti neophodno podešavanje doze oralnih antikoagulantnih lekova kako bi se održao željeni stepen antikoagulacije (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega potrebno je podešavanje doze leka u skladu sa stepenom oštećenja (videte odeljak 4.2).

Kod pacijenata sa smanjenim izlučivanjem urina, veoma retko je uočena pojava kristalurije, uglavnom prilikom parenteralne primene terapije. Tokom primene visokih 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 4.9).

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

Prisustvo klavulanske kiseline u sastavu leka Amoksiklav 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 amoksicilinom/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. Zbog toga je potrebno da se pozitivni rezultati testa kod pacijenata kojima se primenjuje amoksicilin/klavulanska kiselina pažljivo tumače i budu potvrđeni drugim dijagnostičkim metodama.

Lek Amoksiklav, prašak za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 63 mg (2,7 mmol) natrijuma po bočici. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Lek Amoksiklav, prašak za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 39 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

Oralna antikoagulantna terapija

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. Dodatno, može biti neophodno podešavanje 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 oralne primene amoksicilina i klavulanske kiseline kod pacijenata koji primaju mikofenolatmofetil, 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 promenu 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 povećanog 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 vozilom i rukovanje mašinama. Međutim, moguća je pojava neželjenih dejstava (npr. alergijskih reakcija, vrtoglavice, konvulzija), koje mogu imati uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanje mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

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

U nastavku teksta su navedene neželjene reakcije na lek Amoksiklav iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja, klasifikovane prema MedDRA klasifikaciji sistema organa.

Klasifikacija učestalosti pojave neželjenih dejstava je izvršena na sledeći način:

veoma česta $\geq 1/10$

česta $\geq 1/100$ do $< 1/10$

povremena $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

retka $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$

veoma retka $< 1/10000$

nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije	
Mukokutana kandidijaza	Česta
Dominantan rast neosetljivih mikroorganizama	Nepoznate učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Retka
Trombocitopenija	Retka
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznate učestalosti
Hemolitička anemija	Nepoznate učestalosti
Produženje vremena krvavljenja i protrombinskog vremena ¹	Nepoznate učestalosti
Poremećaji imunskog sistema¹⁰	
Angioneurotski edem	Nepoznate učestalosti
Anafilaksa	Nepoznate učestalosti
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznate učestalosti
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznate učestalosti
Poremećaji nervnog sistema	
Vrtoglavica	Povremena
Glavobolja	Povremena
Konvulzije ²	Nepoznate učestalosti
Aseptični meningitis	Nepoznate učestalosti
Vaskularni poremećaji	
Tromboflebitis ³	Retka
Gastrointestinalni poremećaji	
Dijareja	Česta
Mučnina	Povremena
Povraćanje	Povremena

Indigestija	Povremena
Kolitis povezan sa primenom antibiotika ⁴	Nepoznate učestalosti
Hepatobilijarni poremećaji	
Povećane vrednosti AST i/ili ALT ⁵	Povremena
Hepatitis ⁶	Nepoznate učestalosti
Holestatska žutica ⁶	Nepoznate učestalosti
Poremećaji kože i potkožnog tkiva⁷	
Kožni osip	Povremena
Pruritus	Povremena
Urtikarija	Povremena
<i>Erythema multiforme</i>	Retka
<i>Stevens-Johnson</i> sindrom	Nepoznate učestalosti
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznate učestalosti
Bulozni ekfolijativni dermatitis	Nepoznate učestalosti
Akutna generalizovana egzantemozna pustuloza (AGEP) ⁹	Nepoznate učestalosti
Reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznate učestalosti
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Intersticijalni nefritis	Nepoznate učestalosti
Kristalurijs ⁸	Nepoznate učestalosti
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)	

⁸Videti odeljak 4.9

⁹Videti odeljak 4.4

¹⁰Videti 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 kristalurijske, koja je u pojedinim slučajevima dovela do insuficijencije bubrega (videti odeljak 4.4).

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

Postoje prijavljeni slučajevi taloženja amoksicilina u urinarnim kateterima, uglavnom nakon intravenske primene visokih 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: antibakterijski lekovi za sistemska primenu; kombinacije penicilina, uključujući i kombinacije sa inhibitorima beta laktamaze

ATC kod: 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.

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

Klavulanska kiselina je beta-laktam strukturno sličan penicilinima. Ona inaktivira pojedine beta-laktamaze, na taj način sprečavajući inaktivaciju amoksicilina. 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 amoksicilina.

Mehanizam nastanka rezistencije

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

- Inaktivacija onim bakterijskim beta-laktamazama koje nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući klasu B, C i D.
- Promena u PBP, 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 amoksicilin/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	≤ 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
Granične vrednosti osetljivosti nezavisne od vrste ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹Prijavljene vrednosti odnose se na koncentracije amoksicilina. U cilju ispitivanja osetljivosti, koncentracija

klavulanske kiseline je fiksna i iznosi 2 mg/L.

²Prijavljene vrednosti odnose se na koncentracije oksacilina.

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

⁴Granična vrednost rezistentnosti R > 8 mg/L obezbeđuje da su svi izolati sa postojećim mehanizmima rezistencije

prijavljeni kao rezistentni.

⁵Granične 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, te 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

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (osetljiv na meticilin)^f

Koagulaza negativne stafilokoke (osetljive na meticilin)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes i ostale beta-hemolitičke streptokoke

Streptococcus viridans grupa

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 kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecium[§]

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Prirodno rezistentni mikroorganizmi

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Ostali mikroorganizmi

Chlamydia trachomatis
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

[§]Prirodno intermedijerno osjetljivi u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije.

[£]Sve meticilin-rezistentne stafilokoke su rezistentne na amoksicilin/klavulansku kiselinu.

[§]Svi sojevi rezistentni na amoksicilin, mehanizmom koji nije posredovan beta laktamazama, su

rezistentni na amoksisilin/klavulansku kiselinu.

1 Moguće je da primena navedene formulacije amoksicilina/klavulanske ne bude odgovarajuća u lečenju infekcije bakterijom *Streptococcus pneumoniae* koja je rezistentna na penicilin (videti odeljke 4.2 i 4.4).

2 U pojedinim zemljama EU prijavljena je pojava sojeva sa sniženom osetljivošću, sa učestalošću višom od 10%.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Farmakokinetički rezultati ispitivanja u kojem je amoksisilin/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 (\pm SD) farmakokinetički parametri					
<i>Bolus intravenska injekcija</i>					
Primenjena doza	Amoksisilin				
	Doza	Srednja vrednost maksimalne koncentracije u serumu (mikrograma/mL)	T 1/2 (h)	PIK (h.mg/L)	Izlučeno u urinu (<i>urinary recovery</i>) (%; 0 do 6h)
Amoksisilin/ klavulanska kiselina 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
Amoksisilin/ 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)	PIK (h.mg/L)	Izlučeno u urinu (<i>urinary recovery</i>) (%; 0 do 6h)
Amoksisilin/	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0

klavulanska kiselina 500 mg/100 mg					
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).

Pokazalo se da i amoksicilin i klavulanska kiselina prelaze placentalu barijeru (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 sat, a srednji ukupni klirens iznosi približno 25 L/h kod zdravih osoba. Približno 60 do 70% amoksicilina i približno 40 do 65% klavulanske kiseline se u nepromenjenom obliku izluči urinom tokom prvih 6h 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. U slučaju veoma male dece (uključujući prevremeno rođenu novorođenčad) tokom prve nedelje života učestalost primene leka ne treba da prelazi dva puta dnevno, usled nedovoljne razvijenosti bubrežnih puteva eliminacije. Kod starijih pacijenata se, s obzirom na veću verovatnoću smanjene funkcije bubrega, savetuje oprez prilikom odabira doze leka, a može biti korisno 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 količine klavulanske kiseline (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

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

Ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedena za lek Amoksiklav ili njegove aktivne komponente.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek Amoksiklav, prašak za rastvor za injekciju/infuziju ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

Lek Amoksiklav, prašak za rastvor za injekciju/infuziju se ne sme mešati sa rastvorima amino kiseline, lipidnim emulzijama, derivatima krvi ni rastvorima glukoze.

Lek Amoksiklav je manje stabilan u infuzijama koje sadrže dekstran ili bikarbonat. Rekonstituisani rastvor, dakle, ne treba dodavati u ove infuzije, ali može se dodavati putem fleksibilne cevčice kao kap po kap intravenska injekcija u trajanju od 3 do 4 minuta.

Zbog inaktivacije aminoglikozida amoksicilinom, treba izbegavati *in-vitro* mešanje

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 2 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Rekonstituisan rastvor treba primeniti odmah, tj. u roku od 20 minuta posle rekonstitucije.

Rok upotrebe nakon razblaženja:

1. U vodi za injekcije do 4 sata na 25°C ili do 8 sati na 5°C kada se može primeniti odmah posle postizanja sobne temperature.
2. U rastvoru 0,9% NaCl u roku od 4 sata na 25°C ili do 8 sati na 5°C kada se može primeniti odmah posle postizanja sobne temperature.
3. U Laktat-Ringer rastvoru do 3 sata na temperaturi do 25°C.
4. U rastvoru Kalijum-hlorida (1M) do 3 sata na temperaturi do 25°C.
5. U rastvoru natrijum-hlorida (1M) do 3 sata na temperaturi do 25°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, proizvod se nakon rekonstitucije/razblaženja mora odmah upotrebiti. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, osim ukoliko je rastvaranje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Način čuvanja neotvorenog leka: Čuvati na temperaturi do 25°C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaženja videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica, hidrolitičke otpornosti tipa III sa gumenim hlorobutil čepom bele boje, tipa I i „flip-off“ zatvaračem od aluminijuma sa polipropilenskim delom narandžaste boje u kojoj se nalazi 1,2 g prašak za rastvor za injekciju/infuziju.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 staklenih 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)

Rekonstituciju leka je potrebno obaviti u aseptičnim uslovima. Pre primene leka, potrebno je vizuelno pregledati rastvor na prisustvo vidljivih čestica. Rastvor se može primeniti isključivo ukoliko je bistar i bez mehaničkih onečišćenja. Svu neiskorišćenu količinu leka treba odbaciti. Lek je namenjen za jednokratnu upotrebu.

Priprema rastvora za intravensku injekciju:

Amoksiklav, 1000 mg/200 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju je potrebno rekonstituisati sa 20 mL vode za injekcije.

Bočica (prašak za rastvor za injekciju/infuziju)	Voda za injekcije	Zapremina nakon rekonstitucije *	Koncentracija nakon rekonstitucije *
1000 mg/200 mg	20 mL	20,25 mL	49,4 mg/mL/9,9 mg/mL

* podaci prema laboratorijskim ispitivanjima

Priprema rastvora za intravensku infuziju:

Priprema rastvora za infuziju pre intravenske primene mora se obaviti u dva koraka kako bi se postigao odgovarajući volumen rastvora za infuziju.

Amoksiklav, 1000 mg/200 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju se prvo rekonstituiše sa jednim od kompatibilnih intravenskih rastvora u svojoj bočici. Ovaj rastvor se zatim prenese u prikladnu kesu za infuziju koja sadrži isti kompatibilni rastvor koji je korišćen za rekonstituciju. Potrebno je voditi računa o kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima. Postupak rekonstitucije i razblaženja je opisan u nastavku: - Amoksiklav, 100 mg/200 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju treba rekonstituisati sa 50 mL ili do 100 mL vode za injekcije ili sa nekim od sledećih rastvora: natrijum-hlorid 0,9%, laktat-ringer rastvor za infuziju, kalijum-hlorid rastvor za intravensku infuziju, natrijum-hlorid rastvor 1M.

- Nakon rekonstitucije dobijeni rastvor dalje treba razblažiti. Ukoliko je lek rekonstituisan vodom za injekcije, ovaj rastvor se može dalje razblažiti sa sledećim rastvorima: voda za injekcije, natrijum-hlorid 0,9%, laktat-ringer rastvor za infuziju, kalijum-hlorid rastvor za intravensku infuziju, natrijum-hlorid rastvor 1M. Ukoliko je lek rekonstituisan bilo kojim od navedenih rastvora, za dalje razblaženje koristiti isti kompatibilni rastvor.

Za rok upotrebe i uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaženja videti odeljak 6.3.

Nakon rastvaranja u vodi za injekcije, može nastati prolazno ružičasta boja, ali ubrzo će rastvor ponovo postati bezbojan.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

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

515-01-04420-20-001

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

Datum prve dozvole: 26.08.2005.

Datum obnove dozvole: 01.09.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2021.