

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amoksiklav 500 mg/100 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Amoksiklav 1000 mg/200 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala zdravila Amoksiklav 500 mg/100 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 500 mg amoksicilina v obliki natrijevega amoksicilinata in 100 mg klavulanske kisline v obliki kalijevega klavulanata. Razmerje je 5 : 1.

Ena viala zdravila Amoksiklav 1000 mg/200 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 1000 mg amoksicilina v obliki natrijevega amoksicilinata in 200 mg klavulanske kisline v obliki kalijevega klavulanata. Razmerje je 5 : 1.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala zdravila Amoksiklav 500 mg/100 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 31,5 mg (1,4 mmol) natrija in 19,7 mg (0,5 mmol) kalija.

Ena viala zdravila Amoksiklav 1000 mg/200 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 63 mg (2,7 mmol) natrija in 39 mg (1 mmol) kalija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje.

Prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje je bele do rumenkaste barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Amoksiklav je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- hude okužbe ušesa, nosu in žrela (npr. mastoiditis, peritonzilarne okužbe, epiglotitis in sinuzitis v primeru spremljajočih hudih sistemskih znakov in simptomov),
- akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa (ustrezno diagnosticiranega),
- pljučnica, dobljena v domačem okolju,
- cistitis,
- pielonefritis,

- okužbe kože in mehkih tkiv, zlasti celulitis, živalski ugrizi, hud zobni absces s celulitisom, ki se širi,
- okužbe kosti in sklepov, zlasti osteomielitis,
- intraabdominalne okužbe,
- okužbe ženskih spolnih organov.

Profilaksa pred okužbami, povezanimi z večjimi kirurškimi posegi pri odraslih, npr.:

- prebavil,
- v medeničnem predelu,
- glave in vratu,
- žolčnega sistema.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerki so povsod izraženi kot vsebnost amoksicilina/klavulanske kisline, razen kjer so navedeni kot vsebnost posameznih učinkovin.

Odmerjanje

Pri izbiri odmerka zdravila Amoksiklav za zdravljenje posamezne okužbe je treba upoštevati:

- pričakovane patogene in verjetnost njihove občutljivosti za protibakterijska zdravila (glejte poglavje 4.4),
- izrazitost in mesto okužbe,
- bolnikovo starost, telesno maso in delovanje ledvic, kot je prikazano spodaj.

Po potrebi je mogoče uporabiti druge oblike zdravila Amoksiklav (npr. tiste z večjimi odmerki amoksicilina in/ali drugačnim razmerjem amoksicilina in klavulanske kisline) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Če je Amoksiklav prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje uporabljen, kot je priporočeno spodaj, zagotavlja celoten dnevni odmerek 3000 mg amoksicilina in 600 mg klavulanske kisline. Če je potreben večji dnevni odmerek amoksicilina, je priporočljivo izbrati drugo intravensko obliko zdravila amoksicilin/klavulanska kislina, da bi se izognili nepotrebno velikim dnevnim odmerkom klavulanske kisline.

Trajanje zdravljenja je treba določiti glede na bolnikov odziv. Nekatere okužbe (npr. osteomielitis) zahtevajo dolgotrajnejše zdravljenje. Zdravljenja se ne sme podaljšati preko 14 dni brez ponovne ocene stanja (glejte poglavje 4.4. glede dolgotrajnega zdravljenja).

Upoštevati je treba lokalne smernice glede ustrezne pogostnosti odmerjanja amoksicilina/klavulanske kisline.

Odrasli in otroci \geq 40 kg

Za zdravljenje okužb, ki so navedene v poglavju 4.1: 1000 mg/200 mg na 8 ur.

Kirurška profilaksa	<p>Za posege, ki trajajo manj kot 1 uro, je priporočeni odmerek amoksicilina/klavulanske kisline od 1000 mg/200 mg do 2000 mg/200 mg, uporabljen pri indukciji anestezije. (Odmerke 2000 mg/200 mg je mogoče doseči z uporabo alternativne intravenske oblike zdravila amoksicilin/klavulanska kislina.)</p> <p>Za posege, ki trajajo več kot 1 uro, je priporočeni odmerek zdravila amoksicilin/klavulanska kislina od 1000 mg/200 mg do 2000 mg/200 mg, uporabljen pri indukciji anestezije, in do 3 odmerke 1000 mg/200 mg v 24 urah.</p> <p>Jasni klinični znaki okužbe pri operaciji zahtevajo normalen cikel intravenskega ali peroralnega zdravljenja pooperativno.</p>
---------------------	--

Pediatrična populacija

Otroci < 40 kg

Priporočeni odmerki:

- otroci, stari 3 mesece in več: 25 mg/5 mg na kg telesne mase na osem ur.
- otroci, ki so stari manj kot 3 mesece in tehtajo manj kot 4 kg: 25 mg/5 mg na kg telesne mase na dvanajst ur.

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara ledvic

Prilagoditve odmerkov temeljijo na največji priporočeni koncentraciji amoksicilina. Bolniki z očistkom kreatinina (CrCl) nad 0,5 ml/s (30 ml/min) ne potrebujejo prilagoditve odmerka.

Odrasli in otroci ≥ 40 kg

CrCl: 0,17 – 0,5 ml/s (10 – 30 ml/min)	Začetni odmerek 1000 mg/200 mg in nato 500 mg/100 mg dvakrat na dan.
CrCl < 0,17 ml/s (< 10 ml /min)	Začetni odmerek 1000 mg/200 mg in nato 500 mg/100 mg na 24 ur.
Hemodializa	Začetni odmerek 1000 mg/200 mg in nato 500 mg/100 mg na 24 ur, z dodatkom 500 mg/100 mg na koncu dialize (ker se zmanjša tako serumska koncentracija amoksicilina kot klavulanske kisline).

Otroci < 40 kg

CrCl: 0,17 – 0,5 ml/s (10 – 30 ml/min)	25 mg/5 mg na kg telesne mase na 12 ur.
CrCl < 0,17 ml/s (< 10 ml /min)	25 mg/5 mg na kg telesne mase na 24 ur.
Hemodializa	25 mg/5 mg na kg telesne mase na 24 ur, z dodatkom 12,5 mg/2,5 mg na kg telesne mase na koncu dialize (ker se zmanjša tako serumska koncentracija amoksicilina kot

klavulanske kisline).

Okvara jeter

Odmerjajte previdno in redno kontrolirajte delovanje jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Amoksiklav je za intravensko uporabo.

Zdravilo Amoksiklav je treba uporabiti bodisi v počasni intravenski injekciji v obdobju od 3 do 4 minut neposredno v veno bodisi v kapalki ali infuziji v obdobju od 30 do 40 minut. Zdravilo Amoksiklav ni primerno za intramuskularno uporabo.

Otroci, stari manj kot 3 mesece, smejo dobiti zdravilo Amoksiklav le z infuzijo.

Zdravljenje z zdravilom Amoksiklav je mogoče začeti z uporabo intravenskega pripravka in ga dokončati z ustrezno peroralno obliko, ki je primerna za posameznega bolnika.

Za navodila glede priprave in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini, kateri koli penicilin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Anamneza hude takojšnje preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaksije) na kakšno drugo betalaktamsko zdravilo (npr. cefalosporin, karbapenem ali monobaktam).

Anamneza zlatenice/okvare jeter zaradi amoksicilina/klavulanske kisline (glejte poglavje 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uvedbo zdravljenja z amoksicilinom/klavulansko kislino je treba opraviti natančno poizvedbo glede predhodnih preobčutljivostnih reakcij na peniciline, cefalosporine ali druge betalaktame (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Pri bolnikih, ki prejemajo penicilin, so poročali o resnih in občasno smrtno nevarnih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaktoidnimi reakcijami in hudimi kožnimi neželenimi učinki). Te reakcije so verjetnejše pri osebah z anamnezo preobčutljivosti na penicilin in pri atopičnih posameznikih. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje z amoksicilinom/klavulansko kislino prekiniti in uvesti ustrezno drugo zdravljenje.

Če je okužba dokazano posledica organizma/organizmov, občutljivih za amoksicilin, pride v poštev prehod z amoksicilina/klavulanske kisline na amoksicilin v skladu z uradnimi smernicami.

Ta oblika zdravila Amoksiklav ni primerna za uporabo, kadar obstaja veliko tveganje, da imajo domnevni patogeni zmanjšano odpornost proti betalaktamskim zdravilom, ki ni posledica betalaktamaz, dovzetnih za zavrtje s klavulansko kislino. Ker ni

dostopnih specifičnih podatkov za t>MIK in ker so podatki za primerljive peroralne oblike mejni, ta oblika (brez dodatnega amoksicilina) morda ni primerna za zdravljenje okužb s *Streptococcus pneumoniae*, odpornimi proti penicilinu.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in bolnikih, ki prejemajo velike odmerke zdravila Amoksiklav, se lahko pojavijo konvulzije (glejte poglavje 4.8).

Uporabi amoksicilina/klavulanske kisline se je treba izogniti v primeru suma na infekcijsko mononukleozo, ker je bila uporaba amoksicilina pri tej bolezni povezana s pojavom morbiliformnega izpuščaja.

Sočasna uporaba alopurinola med zdravljenjem z amoksicilinom lahko poveča verjetnost alergijskih kožnih reakcij.

Dolgotrajna uporaba lahko občasno povzroči razrast neobčutljivih organizmov.

Če se na začetku zdravljenja pojavi generaliziran eritem z zvišano telesno temperaturo in pustulami, je to lahko simptom akutne generalizirane eksantematozne pustuloze (AGEP) (glejte poglavje 4.8). Ta reakcija zahteva prenehanje uporabe zdravila Amoksiklav in pomeni kontraindikacijo za vsako poznejšo uporabo amoksicilina.

Amoksicilin/klavulansko kislino je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znaki okvare jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.8).

Jetrni dogodki so bili opisani predvsem pri moških in starejših bolnikih in so morda povezani z dolgotrajnim zdravljenjem. Zelo redko so bili ti dogodki opisani pri otrocih. V vseh populacijah se znaki in simptomi navadno pojavijo med zdravljenjem ali kmalu po njem, včasih pa se razvijejo šele več tednov po prenehanju zdravljenja. Po navadi so reverzibilni. Jetrni dogodki so lahko hudi in v izredno redkih okoliščinah so bili opisani smrtni primeri. Ti so se skoraj vedno pojavili pri bolnikih z resno osnovno boleznijo ali bolnikih, ki so sočasno jemali zdravila, za katera je znano, da lahko vplivajo na jetra (glejte poglavje 4.8).

Z antibiotikom povezani kolitis je opisan pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih in lahko sega od blagega do smrtno nevarnega (glejte poglavje 4.8). Zato je na to diagnozo treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo ali po uporabi katerega koli antibiotika dobijo drisko. Če se pojavi z antibiotikom povezani kolitis, je treba nemudoma prenehati z uporabo amoksicilina/klavulanske kisline, se posvetovati z zdravnikom in uvesti ustrezno zdravljenje. Antiperistaltična zdravila so v takšnem primeru kontraindicirana.

Med dolgotrajnim zdravljenjem je priporočljivo redno preverjati delovanje organskih sistemov, vključno z ledvicami, jetri in hematopoetskim sistemom.

Pri bolnikih, ki so dobivali amoksicilin/klavulansko kislino, je bilo v redkih primerih opisano podaljšanje protrombinskega časa. Med sočasno uporabo antikoagulantov so potrebne ustrezne kontrole. Za vzdrževanje želene stopnje antikoagulacije je lahko potrebna prilagoditev odmerka peroralnih antikoagulantov (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerek prilagoditi stopnji okvare (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z manjšim izločanjem urina so v redkih primerih opažali kristalurijo, predvsem med parenteralnim zdravljenjem. Med uporabo velikih odmerkov amoksicilina je priporočljivo vzdrževati ustrezen vnos tekočin in izločanje urina, da bi zmanjšali možnost amoksicilinske kristalurije. Pri bolnikih z urinskim katetrom je treba prehodnost katetra redno preverjati (glejte poglavje 4.9).

Med zdravljenjem z amoksicilinom je treba za testiranje glukoze v urinu uporabiti encimske metode z glukoza-oksidado, kajti med uporabo neencimskih metod se lahko pojavijo lažno pozitivni rezultati.

Prisotnost klavulanske kisline v zdravilu Amoksiklav lahko izzove nespecifično vezavo IgG in albumina na eritrocitno membrano in povzroči lažno pozitiven Coombsov test.

Opisani so pozitivni izvidi EIA-testa Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* pri bolnikih, ki so dobivali amoksicilin/klavulansko kislino, za katere se je pozneje izkazalo, da niso okuženi z *Aspergillusom*. Pri EIA-testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* so opisane navzkrižne reakcije z neaspergilusnimi polisaharidi in polifuranozami. Zato je treba pozitivne izvide pri bolnikih, ki dobivajo amoksicilin/klavulansko kislino, tolmačiti previdno in jih potrditi z drugimi diagnostičnimi metodami.

500 mg/100 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

To zdravilo vsebuje 31,5 mg (1,4 mmol) natrija na vialo, kar je enako 1,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez kalija".

1000 mg/200 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje

To zdravilo vsebuje 63 mg (2,7 mmol) natrija na vialo, kar je enako 3,2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 39 mg (1 mmol) kalija na vialo. To je treba upoštevati pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ali bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulansi

Peroralni antikoagulansi in penicilinski antibiotiki so bili v praksi široko uporabljani, ne da bi bila zabeležena kakršna koli medsebojna delovanja. Vendar so v literaturi opisani primeri povečanja internacionalnega normaliziranega razmerja pri bolnikih, ki so jemali acenokumarol ali varfarin, in so prejeli ciklus amoksicilina. Če je potrebna sočasna uporaba, je treba protrombinski čas in internacionalno normalizirano razmerje natančno kontrolirati, ko se amoksicilin začne uporabljati in ko se njegova

uporaba konča. Poleg tega so lahko potrebne prilagoditve odmerka peroralnih antikoagulantov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Metotreksat

Penicilini lahko zmanjšajo izločanje metotreksata in tako povečajo njegovo toksičnost.

Probenecid

Sočasne uporabe probenecida se ne priporoča. Probenecid zmanjša ledvično tubulno sekrecijo amoksicilina. Sočasna uporaba probenecida lahko povzroči povečanje in podaljšanje koncentracije amoksicilina v krvi, ne pa tudi klavulanske kisline.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Maloštevilni podatki o uporabi amoksicilina/klavulanske kisline med nosečnostjo pri človeku ne kažejo povečanega tveganja prirojenih malformacij. V eni sami študiji pri ženskah s predčasnim, prezgodnjim pretrganjem plodove ovojnice je bilo opisano, da je lahko profilaktično zdravljenje z amoksicilinom/klavulansko kislino povezano z večjim tveganjem nekrotizirajočega enterokolitisa pri novorojenčkih. Uporabi med nosečnostjo se je treba izogibati, razen če zdravnik presodi, da je nujna.

Dojenje

Obe snovi se izločata v materino mleko (o vplivih klavulanske kisline na dojenega otroka ni nič znanega). Zato se pri dojenem otroku lahko pojavita driska in glivična okužba sluznic; zaradi tega je treba dojenje prekiniti. Amoksicilin/klavulansko kislino naj bi med obdobjem dojenja uporabili šele, ko lečeči zdravnik oceni korist in tveganje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. alergijske reakcije, omotica, konvulzije), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje opisani neželeni učinki so driska, navzea in bruhanje.

Spodaj so naštetih neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah in med obdobjem postmarketinškega nadzora zdravila amoksicilin/klavulanska kislina, razvrščeni po organskih sistemih MedDRA.

Za razvrstitev pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

<u><i>Infekcijske in parazitske bolezni</i></u>	
mukokutana glivična okužba	pogosti
razrast neobčutljivih organizmov	neznana
<u><i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i></u>	
reverzibilna levkopenija (vključno z nevtropenijo)	redki
trombocitopenija	redki
reverzibilna agranulocitoza	neznana
hemolitična anemija	neznana
podaljšanje časa krvavitve in protrombinskega časa ¹	neznana
<u><i>Bolezni imunskega sistema</i></u> ¹⁰	
angionevrotični edem	neznana
anafilaksija	neznana
serumski boleznij podoben sindrom	neznana
preobčutljivostni vaskulitis	neznana
<u><i>Bolezni živčevja</i></u>	
omotica	občasni
glavobol	občasni
konvulzije ²	neznana
<u><i>Žilne bolezni</i></u>	
tromboflebitis ³	redki
<u><i>Bolezni prebavil</i></u>	
driska	pogosti
navzea	občasni
bruhanje	občasni
prebavne motnje	občasni
z antibiotikom povezani kolitis ⁴	neznana
<u><i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i></u>	
zvišanje AST in/ali ALT ⁵	občasni
hepatitis ⁶	neznana
holestatska zlatenica ⁶	neznana
<u><i>Bolezni kože in podkožja</i></u> ⁷	
izpuščaj na koži	občasni
srbenje	občasni
urtikarija	občasni

multiformni eritem	redki
Stevens-Johnsonov sindrom	neznana
toksična epidermalna nekroliza	neznana
bulozni eksfoliativni dermatitis	neznana
akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) ⁹	neznana
reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)	neznana
<i>Bolezni sečil</i>	
intersticijski nefritis	neznana
kristalurija ⁸	neznana
¹ Glejte poglavje 4.4. ² Glejte poglavje 4.4. ³ Na mestu injiciranja. ⁴ Vključno s psevdomembranskim kolitisom in hemoragičnim kolitisom (glejte poglavje 4.4). ⁵ Pri bolnikih, zdravljenih z betalaktamskimi antibiotiki, so zabeležili zmerno zvišanje AST in/ali ALT, toda pomen teh izsledkov ni znan. ⁶ Ti dogodki so bili zabeleženi z drugimi penicilini in cefalosporini (glejte poglavje 4.4). ⁷ Če se pojavi preobčutljivostna dermatitična reakcija, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4). ⁸ Glejte poglavje 4.9. ⁹ Glejte poglavje 4.4. ¹⁰ Glejte poglavje 4.3 in 4.4.	

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki prevelikega odmerjanja

Opazni so lahko gastrointestinalni simptomi in moteno ravnovesje tekočine in elektrolitov. Opažali so amoksicilinsko kristalurijo, ki je v nekaterih primerih povzročila odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in bolnikih, ki dobivajo velike odmerke, se lahko pojavijo konvulzije.

Opisana je precipitacija amoksisilina v urinskih katetrah, predvsem po intravenski uporabi velikih odmerkov. Redno je treba preverjati prehodnost katetra (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje zastrupitve

Prebavne simptome je mogoče zdraviti simptomatsko; pozornost je treba nameniti ravnovesju vode in elektrolitov.

Amoksisilin/klavulansko kislino je mogoče iz obtoka odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, betalaktamski antibiotiki, penicilini, kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta. Oznaka ATC: J01CR02

Način delovanja

Amoksisilin je polsintetski penicilin (betalaktamski antibiotik), ki zavira enega ali več encimov (beljakovine, ki vežejo penicilin) v biosintezni poti bakterijskega peptidoglikana, ki je integralna sestavina zgradbe bakterijske celične stene. Zavrtje sinteze peptidoglikana oslabi celično steno, temu po navadi sledi liza celice in smrt.

Amoksisilin je občutljiv za razgradnjo z betalaktamazami, ki jih proizvaja rezistentna bakterija, in zato spekter delovanja samega amoksisilina ne zajema organizmov, ki izdelujejo te encime.

Klavulanska kislina je betalaktam, po zgradbi podoben penicilinu. Inaktivira nekatere betalaktamaze in tako prepreči inaktivacijo amoksisilina. Klavulanska kislina sama nima klinično uporabnega protibakterijskega učinka.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Čas, ko koncentracija v serumu ostane nad minimalno inhibicijsko koncentracijo ($t > \text{MIK}$), velja kot glavna determinanta učinkovitosti amoksisilina.

Mehanizmi odpornosti

Glavna mehanizma odpornosti proti amoksilinu/klavulanski kislini sta:

- inaktivacija s tistimi bakterijskimi betalaktamazami, ki jih ne zavre klavulanska kislina, vključno s skupinami B, C in D.
- sprememba penicilin-vežočih beljakovin (PBP), ki zmanjša afiniteto protibakterijskega zdravila za tarčo.

Nepermeabilnost bakterij ali mehanizmi efluksne črpalke lahko povzročijo odpornost bakterij ali pripomorejo k takšni odpornosti, zlasti pri gramnegativnih bakterijah.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti MIK za amoksisilin/klavulansko kislino sta navedeni v EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Organizem	Mejne vrednosti občutljivosti (mikrogram/ml)		
	Občutljivi	Srednje občutljivi	Odporni
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaza-negativni stafilokoki ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1–2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ⁵	-	-	> 8
Gramnegativni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Grampozitivni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Navedene vrednosti so za koncentracije amoksicilina. Za namene preizkušanja občutljivosti je koncentracija klavulanske kisline fiksirana pri 2 mg/l.

² Navedene vrednosti so za koncentracije oksacilina.

³ Mejne vrednosti v preglednici temeljijo na mejnih vrednostih za ampicilin.

⁴ Mejna vrednost odpornosti R > 8 mg/l zagotavlja, da so vsi izolati s tem mehanizmom odpornosti prijavljeni kot odporni.

⁵ Mejne vrednosti v preglednici temeljijo na mejnih vrednostih za benzilpenicilin.

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje zemljepisno in v času, zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Po potrebi je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila, vsaj pri nekaterih vrstah okužb, vprašljiva.

<u>Pogosto občutljive vrste</u>
<u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin) £ <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> in drugi betahemolitični streptokoki Skupina <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Aerobni gramnegativni 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> #

<p><i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost</u></p> <p><u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p><u>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Inherentno odporni organizmi</u></p> <p><u>Aerobni gramnegativni 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></p>
<p><u>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Naravna srednja občutljivost brez mehanizma pridobljene odpornosti. £ Vsi stafilokoki, odporni proti meticilinu, so odporni proti amoksicilinu/klavulanski kislini. # Vsi sevi z odpornostjo na amoksicilin, ki ni posredovana preko betalaktamaz, so odporni proti amoksicilin/klavulansko kislino. ¹ S to obliko amoksicilina/klavulanske kisline se ne sme zdraviti okužb s <i>Streptococcus pneumoniae</i>, odpornimi proti penicilinu (glejte poglavje 4.4). ² V nekaterih državah EU so bili sevi z zmanjšano občutljivostjo opisani s pogostnostjo nad 10 %.</p>

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

V nadaljevanju so predstavljeni farmakokinetični rezultati študij, v katerih so amoksisilin/klavulansko kislino uporabili v skupinah zdravih prostovoljcev kot 500 mg/100 mg ali 1000 mg/200 mg v bolusni intravenski injekciji.

Povprečne vrednosti (\pm SD) farmakokinetičnih parametrov					
Bolusna intravenska injekcija					
Uporabljeni odmerek	Odmerek	Povprečna največja koncentracija v serumu	$t_{1/2}$	AUC	Pojavlanje v urinu
	mg	(mikrogram/ml)	(h)	(h.mg/l)	(%, 0 do 6 h)
Amoksisilin					
AMX/CA 500 mg/100 mg	500	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000	105,4	0,9	76,3	77,4
Klavulanska kislina					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoksisilin, CA – klavulanska kislina					

Porazdelitev

Približno 25 % celotne količine klavulanske kisline v plazmi in 18 % celotne količine amoksisilina v plazmi je vezanih na beljakovine. Navidezni volumen porazdelitve je približno 0,3 - 0,4 l/kg za amoksisilin in približno 0,2 l/kg za klavulansko kislino.

Po intravenski uporabi so našli amoksisilin in klavulansko kislino v žolčniku, trebušnem tkivu, koži, maščevju, mišicah, sinovialni tekočini, peritonealni tekočini, žolču in gnoju. Amoksisilin se ne porazdeli ustrezno v cerebrospinalno tekočino.

Študije na živalih niso pokazale znakov bistvenega zadrževanja snovi, nastalih iz katere koli od obeh učinkovin, v tkivih. Tako kot večino penicilinov je tudi amoksisilin mogoče najti v materinem mleku.

Prav tako je mogoče v materinem mleku najti sledi klavulanske kisline (glejte poglavje 4.6).

Biotransformacija

Amoksisilin se delno izloči z urinom kot neaktivna penicilojska kislina v količinah, ki ustrezajo od 10 do 25 % začetnega odmerka. Klavulanska kislina se pri človeku v veliki meri presnovi in se izloči z urinom in blatom ter kot ogljikov dioksid v izdihanem zraku.

Izločanje

Glavna pot izločanja amoksisilina je skozi ledvice, klavulanska kislina pa se izloči tako z ledvičnimi kot neledvičnimi mehanizmi.

Amoksicilin/klavulanska kislina ima pri zdravih osebah povprečen eliminacijski razpolovni čas približno eno uro in povprečen celotni očistek približno 25 l/uro. Približno 60 do 70 % amoksicilina in približno 40 do 65 % klavulanske kisline se izloči nespremenjeno z urinom v prvih 6 urah po uporabi ene same bolusne intravenske injekcije 500 mg/100 mg ali ene same bolusne intravenske injekcije 1000 mg/200 mg. Različne študije so ugotovile, da se v 24 urah z urinom izloči od 50 do 85 % amoksicilina in od 27 do 60 % klavulanske kisline. V primeru klavulanske kisline se največja količina zdravila izloči v prvih 2 urah po uporabi.

Sočasna uporaba probenecida upočasni izločanje amoksicilina, ne pa tudi ledvičnega izločanja klavulanske kisline (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Eliminacijski razpolovni čas amoksicilina je podoben pri otrocih od približno 3 mesecev do 2 let starosti, starejših otrocih in odraslih. Pri zelo mladih otrocih (vključno z nedonošenimi novorojenčki) v prvem tednu življenja interval uporabe zaradi nezrelosti ledvične poti izločanja ne sme presegati dajanja dvakrat na dan.

Starejši

Ker je verjetnost zmanjšanega delovanja ledvic pri starejših bolnikih večja, jim je treba odmerke določiti previdno, koristno pa je tudi nadziranje delovanja ledvic.

Okvara ledvic

Celotni serumski očistek amoksicilina/klavulanske kisline se zmanjšuje sorazmerno z zmanjševanjem delovanja ledvic. Zmanjšanje očistka zdravila je izrazitejše pri amoksicilinu kot pri klavulanski kislini, ker se večji delež amoksicilina izloči skozi ledvice. Odmerki pri okvari ledvic morajo biti torej takšni, da preprečijo nepotrebno kopičenje amoksicilina, a obenem ohranijo ustrezno koncentracijo klavulanske kisline (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter mora biti previdno in delovanje jeter je treba redno kontrolirati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov amoksicilina/klavulanske kisline pri psih so pokazale draženje želodca, bruhanje in spremenjeno barvo jezika.

Študije kancerogenosti z zdravilom Amoksiklav oziroma njegovima učinkovinama niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Pomožnih snovi ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Amoksiklav je manj obstojno v infuzijah, ki vsebujejo glukozo, dekstran ali hidrogenkarbonat.

Zdravila Amoksiklav se ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje: 2 leti.

Zdravila ne smete uporabljati po preteku roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.

Stabilnost rekonstituirane raztopine (različna topila in različne temperature):

<i>intravenska infuzijska tekočina</i>	<i>obstojnost pri 25 °C</i>	<i>obstojnost pri 5 °C</i>
voda za injekcije	4 ure	8 ur
fiziološka raztopina za i.v. infundiranje	4 ure	8 ur
Ringerjev laktat za i.v. infundiranje	3 ure	
raztopina kalijevega ali natrijevega klorida za i.v. infundiranje	3 ure	

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Uporabljati se sme samo svežo in bistro raztopino.

Raztopine ne zamrzujte.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Amoksiklav 500 mg/100 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje:
viale (brezbarvno, lito steklo III. hidrolitske skupine) s čepom (guma) in zaporko (aluminij, polipropilen), škatla s 5 vialami s praškom za raztopino za injiciranje

Amoksiklav 1000 mg/200 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje:
viale (brezbarvno, lito steklo III. hidrolitske skupine) s čepom (guma) in zaporko (aluminij, polipropilen), škatla s 5 vialami s praškom za raztopino za injiciranje

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija

Intravensko injiciranje

Običajno topilo je voda za injekcije, Ph Eur.

Amoksiklav 500 mg/100 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje: za pripravo raztopine je treba vsebino raztopiti v 10 ml topila.

Amoksiklav 1000 mg/200 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje: za pripravo raztopine je treba vsebino raztopiti v 20 ml topila.

Pripravljena raztopina je bistra, praktično brez delcev, svetlo rumene barve. Raztopino je treba uporabiti v 20 minutah po pripravi in jo intravensko počasi injicirati (3 do 4 minute) v enkratnem odmerku. Uporabi se lahko samo bistra raztopina.

Intravenska infuzija

Amoksiklav 500 mg/100 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje:

Zdravilo Amoksiklav je treba pripraviti tako, kot je opisano za injekcijo. Pripravljeno raztopino (500 mg/100 mg v 10 ml topila) je treba brez odlašanja dodati v 50 ml tekočine za infundiranje z uporabo minivrečke ali birete v liniji.

Amoksiklav 1000 mg/200 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje:

Zdravilo Amoksiklav je treba pripraviti tako, kot je opisano za injekcijo. Pripravljeno raztopino (1000 mg/200 mg v 20 ml topila) je treba brez odlašanja dodati v 100 ml tekočine za infundiranje z uporabo minivrečke ali birete v liniji.

Pripravljena raztopina je bistra, praktično brez delcev, svetlo rumene barve. Raztopina se infundira 30 do 40 minut.

Obstojnost in kompatibilnost

Intravensko infuzijo zdravila Amoksiklav se da lahko v različnih intravenskih tekočinah. Stabilnost rekonstituirane raztopine (v različnih infuzijskih tekočinah in pri različnih temperaturah):

<i>intravenska infuzijska tekočina</i>	<i>obstojnost pri 25 °C</i>	<i>obstojnost pri 5 °C</i>
voda za injekcije	4 ure	8 ur
fiziološka raztopina za i.v. infundiranje	4 ure	8 ur
Ringerjev laktat za i.v. infundiranje	3 ure	
raztopina kalijevega ali natrijevega klorida za i.v. infundiranje	3 ure	

Rekonstituirane infuzijske raztopine ne smemo zamrzniti.

Za shranjevanje pri 5 °C naj se raztopina zdravila Amoksiklav doda v predhodno ohlajeno tekočino za infuzijo. Tako pripravljena intravenska infuzijska raztopina se lahko hrani do 8 ur pri 5 °C in se mora zatem uporabiti takoj, ko doseže sobno temperaturo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00179/017-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 7. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 3. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 12. 2018