

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amoksisicilin/klavulanska kislina Aptapharma 1000 mg/200 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1000 mg amoksisicilina (v obliki natrijevega amoksisicilinata) in 200 mg klavulanske kisline (v obliki kalijevega klavulanata).

1 ml rekonstruirane raztopine vsebuje 50 mg amoksisicilina in 10 mg klavulanske kisline.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

62,9 mg natrija (2,7 mmol) na vialo.

39,1 mg kalija (1,0 mmol) na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje.

Bel do skoraj bel sterilen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Amoksisicilin/klavulanska kislina Aptapharma je pri odraslih in otrocih indicirano za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- hude okužbe ušesa, nosu in žrela (npr. mastoiditis, peritonzilarne okužbe, epiglottitis in sinuzitis v primeru spremljajočih hudih sistemskih znakov in simptomov),
- akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa (ustrezno diagnosticirano),
- zunajbolnišnična pljučnica,
- 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

Odmerjanje

Odmerki so povsod izraženi kot vsebnost amoksicilina/klavulanske kisline, razen kjer je navedena vsebnost posamezne učinkovine.

Pri izbiri odmerka zdravila Amoksicilin/klavulanska kislina AptaPharma 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.

Če je potrebno, se lahko uporabijo drugačne kombinacije amoksicilina in klavulanske kisline (npr. tiste z večjimi odmerki amoksicilina in/ali drugačnim razmerjem amoksicilina in klavulanske kisline) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Če se zdravilo Amoksicilin/klavulanska kislina AptaPharma prašek za raztopino za injiciranje/ infundiranje uporablja, 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 drugačno intravensko kombinacijo amoksicilina/klavulanske kisline, 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 ≥ 40 kg

Za zdravljenje okužb, kot je navedeno v poglavju 4.1: 1000 mg/200 mg na 8 ur.

Kirurška profilaksa	Za posege, ki trajajo manj kot 1 uro, je priporočeni odmerek zdravila Amoksicilin/klavulanska kislina AptaPharma od 1000 mg/200 mg do 2000 mg/200 mg, uporabljen pri indukciji anestezije. Za posege, ki trajajo več kot 1 uro, je priporočeni odmerek zdravila Amoksicilin/klavulanska kislina AptaPharma 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. Jasni klinični znaki okužbe pri operaciji zahtevajo normalen cikel intravenskega ali peroralnega zdravljenja pooperativno.
---------------------	--

Otroci < 40 kg

Priporočeni odmerki:

- *otroci, stari 3 mesece in več*: 25 mg/5 mg na kg telesne mase na 8 ur;

- *otroci, ki so stari manj kot 3 mesece ali tehtajo manj kot 4 kg: 25 mg/5 mg na kg telesne mase na 12 ur*

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna

Okvara ledvic

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

Odrasli in otroci ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Začetni odmerek 1000 mg/200 mg in nato 500 mg/100 mg dvakrat na dan
CrCl < 10 ml /min	Začetni odmerek 1000 mg/200 mg in nato 500 mg/100 mg na 24 ur
Haemodializa	Začetni odmerek 1000 mg/200 mg in nato 500 mg/100 mg na 24 ur ter dodatek 500 mg/100 mg na koncu dialize (ker se zmanjša serumska koncentracija tako amoksicilina kot klavulanske kisline)

Otroci < 40 kg

CrCl: 10 do 30 ml/min	25 mg/5 mg na kg telesne mase na 12 ur
CrCl < 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 ter dodatek 12,5 mg/2,5 mg na kg telesne mase na koncu dialize (ker se zmanjša serumska koncentracija tako amoksicilina kot klavulanske kisline).

Okvara jeter

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

Način uporabe

Zdravilo Amoksicilin/klavulanska kislina AptaPharma je za intravensko uporabo.

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

Otroci, stari manj kot 3 mesece, smejo dobiti zdravilo Amoksicilin/klavulanska kislina AptaPharma le z infuzijo.

Zdravljenje z zdravilom Amoksicilin/klavulanska kislina AptaPharma je mogoče začeti z uporabo intravenske oblike in ga dokončati z ustrežno 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, katerikoli penicilin ali katerokoli 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 amoksisicilinom/klavulansko kislino je treba natančno poizvedeti glede predhodnih preobčutljivostnih reakcij na peniciline, cefalosporine ali druge betalaktame (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Pri bolnikih, zdravljenih s penicilini, so bile opisane resne in občasno smrtne preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktoidnimi in hudimi kožnimi neželenimi učinki). Preobčutljivostne reakcije lahko napredujejo tudi v Kounisov sindrom, resno alergijsko reakcijo, ki lahko povzroči miokardni infarkt (glejte poglavje 4.8). Te reakcije so verjetnejše pri osebah z anamnezo preobčutljivosti za penicilin in pri atopičnih posameznikih. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje z amoksisicilinom/klavulansko kislino prekiniti in uvesti ustrezno drugo zdravljenje.

O sindromu enterokolitisa, povzročenega z zdravili (DIES - Drug-induced enterocolitis syndrome), so poročali predvsem pri otrocih, ki so prejeli amoksisicilin/klavulanat (glejte poglavje 4.8). DIES je alergijska reakcija z vodilnim simptomom dolgotrajnega bruhanja (1-4 ure po dajanju) brez alergijskih kožnih ali dihalnih simptomov. Nadaljnji simptomi lahko vključujejo bolečine v trebuhu, drisko, hipotenzijo ali levkocitozo z nevtrofilijo. Obstajajo tudi primeri, vključno z napredovanjem do šoka.

Če je okužba dokazano posledica organizma/organizmov, občutljivih za amoksisicilin, je potrebno razmisliti o prehodu z amoksisicilina/klavulanske kisline na amoksisicilin v skladu z uradnimi smernicami.

Ta oblika zdravila Amoksisicilin/klavulanska kislina AptaPharma ni primerna za uporabo, kadar obstaja veliko tveganje, da so domnevni patogeni odporni proti betalaktamskim zdravilom, odpornost pa ni posledica beta-laktamaz, 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 amoksisicilina) morda ni primerna za zdravljenje okužb s *Streptococcus pneumoniae*, odpornim na penicilin.

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

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

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

Dolgotrajna uporaba lahko v nekaterih primerih 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 Amoksisicilin/klavulanska kislina AptaPharma in pomeni kontraindikacijo za vsako poznejšo uporabo amoksisicilina.

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

Jetni 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 po navadi pojavijo med zdravljenjem ali kmalu po njem, včasih pa se razvijejo šele več tednov po prenehanju zdravljenja. Po navadi so reverzibilni. Jetni 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 kateregakoli antibiotika dobijo drisko. Če se pojavi z antibiotikom povezani kolitis, je treba uporabo amoksicilina/klavulanske kisline nemudoma ukiniti, 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 odmere prilagoditi stopnji okvare (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z manjšim izločanjem urina so v redkih primerih opažali kristalurijo (vključno z akutno ledvično poškodbo), 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 poglavji 4.8 in 4.9).

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

Prisotnost klavulanske kisline v zdravilu Amoksicilin/klavulanska kislina Aptapharma lahko izzove nespecifično vezavo IgG na 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.

To zdravilo vsebuje 62,9 mg natrija na vialo kar je enako 3,1% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 39,1 mg (1,0 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 antikoagulant

Uporaba peroralnih antikoagulantov in penicilinskih antibiotikov je bila v praksi razširjena, poročil o medsebojnem delovanju ni bilo. Vendar so v literaturi opisani primeri povečanja internacionalnega normaliziranega razmerja pri bolnikih, ki so jemali acenokumarol ali varfarin, in so jim predpisali zdravljenje z amoksicilinom. 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 lahko povečajo toksičnost.

Probenecid

Sočasna uporaba 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.

Mofetilmikofenolat

Pri bolnikih, ki so prejeli mofetilmikofenolat, je bilo po začetku peroralnega zdravljenja s kombinacijo amoksicilina in klavulanske kisline opisano znižanje koncentracije aktivnega presnovka, mikofenolne kisline (MPA - mycophenolic acid), pred odmerkom za približno 50 %. Možno je, da sprememba koncentracije pred odmerkom ne odraža natančno sprememb v celotni izpostavljenosti MPA. Običajno torej ni potrebno prilagajati odmerka mofetilmikofenolata, če ni kliničnih znakov disfunkcije presadka. Kljub vsemu pa je potrebno med zdravljenjem in kratek čas po končanem zdravljenju z antibiotiki zagotoviti klinično spremljanje bolnika.

4.6 Plodnost, 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 učinkovini 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 včasih treba dojenje prekiniti. Upoštevati je treba možnost za pojav preobčutljivosti. Amoksicilin/klavulansko kislino naj bi med obdobjem dojenja uporabili šele, ko lečeči zdravnik oceni korist in tveganje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev 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

Najpogostejše opisani neželeni učinki so driska, navzea in bruhanje.

Spodaj so naštetí neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah in v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom Amoksicilin/klavulanska kislina AptaPharma, 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 ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	
mukokutana kandidoza	Pogosti
razrast neobčutljivih organizmov	Neznana
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>	
reverzibilna levkopenija (vključno z nevtropenijo)	Redki

trombocitopenija	Redki
reverzibilna agranulocitoza	Neznana
hemolitična anemija	Neznana
podaljšanje časa krvavitve in protrombinskega časa ¹	Neznana
<u>Bolezni imunskega sistema¹⁰</u>	
angionevrotični edem	Neznana
anafilaksija	Neznana
serumski boleznj podoben sindrom	Neznana
preobčutljivostni vaskulitis	Neznana
<u>Bolezni živčevja</u>	
omotica	Občasni
glavobol	Občasni
konvulzije ²	Neznana
aseptični meningitis	Neznana
<u>Žilne bolezni</u>	
tromboflebitis ³	Redki
<u>Bolezni prebavil</u>	
driska	Pogosti
navzea	Občasni
bruhanje	Občasni
prebavne motnje	Občasni
z antibiotikom povezani kolitis ⁴	Neznana
sindrom enterokolitisa, povzročenega z zdravili	Neznana
akutni pankreatitis	Neznana
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>	
zvišanje AST in/ali ALT ⁵	Občasni
hepatitis ⁶	Neznana
holestatska zlatenica ⁶	Neznana
<u>Bolezni kože in podkožja⁷</u>	
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
linearna bolezen IgA	Neznana
<u>Bolezni sečil</u>	
intersticijski nefritis	Neznana
kristalurijs ⁸ (vključno z akutno ledvično poškodbo)	Neznana
<u>Srčne bolezni</u>	
Kounisov sindrom	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 kožna reakcija, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4).

⁸ Glejte poglavje 4.9

⁹ Glejte poglavje 4.4

¹⁰ Glejte poglavji 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 (8) 2000 500

Faks: +386 (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 amoksicilina v urinskih katetrih, predvsem po intravenski uporabi velikih odmerkov. Redno je treba preverjati prehodnost katetra (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje zastrupitve

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

Amoksicili in klavulansko kislino je mogoče iz obtoka odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta. Oznaka ATC: J01CR02

Mehanizem delovanja

Amoksicilin je polsintezni penicilin (betalaktamski antibiotik), ki zavira enega ali več encimov (večkrat imenovani tudi penicilin-vezavni proteini- PBP) v biosintezni poti bakterijskega peptidoglikana, ki je integralna sestavina zgradbe bakterijske celične stene. Zavrtje sinteze peptidoglikana oslabi celično steno, temu ponavadi sledi liza celice in smrt.

Amoksisicilin je občutljiv za razgradnjo z betalaktamazami, ki jih proizvaja rezistentna bakterija, in zato spekter delovanja samega amoksisicilina ne zajema organizmov, ki proizvajajo te encime.

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

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

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

Mehanizmi odpornosti

Glavna mehanizma odpornosti proti amoksisicilinu/klavulanski kislini sta:

- inaktivacija s tistimi bakterijskimi beta-laktamazami, ki jih ne zavre klavulanska kislina, vključno s skupinami B, C in D
- sprememba penicilin-vezavnih proteinov (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 po Gramu negativnih bakterijah.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti MIK za amoksisicilin/klavulansko kislino, kot jih navaja EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Organizem	Mejne vrednosti občutljivosti ($\mu\text{g/ml}$)		
	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
koagulazno negativni stafilokoki ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
po Gramu negativni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
po Gramu pozitivni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
mejne vrednosti, nepovezane z vrsto ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Navedene vrednosti so za koncentracije amoksisicilina. 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 $R > 8 \text{ mg/l}$ zagotavlja, da so vsi izolati z mehanizmom odpornosti poročani 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 na meticilin)[‡] koagulazno negativni stafilokoki (občutljivi na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> in drugi beta-hemolitični streptokoki Skupina <i>Streptococcus viridans</i> <u>Aerobni po Gamu 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.
<u>Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost</u> <u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> [§] <u>Aerobni po Gramu negativni mikroorganizmi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Inherentno odporni organizmi</u> <u>Aerobni po Gramu 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>Drugi mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i>

<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ 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 beta-laktamaz, so odporni na amoksicilin/klavulansko kislino. ¹ Ta oblika amoksicilina/klavulanske kisline morda ni primerna za zdravljenje okužb s <i>Streptococcus pneumoniae</i>, odpornim na penicilin (glejte poglavji 4.2 in 4.4). ² V nekaterih državah EU so bili sevi z zmanjšano občutljivostjo opisani s pogostnostjo nad 10 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

V nadaljevanju so predstavljeni farmakokinetični rezultati študij, v katerih so skupine zdravih prostovoljcev prejele bodisi 500 mg/100 mg ali 1000 mg/200 mg amoksicilina/klavulanske kisline v bolusni intravenski injekciji.

Povprečne vrednosti (±SD) farmakokinetičnih parametrov					
<i>Bolusna intravenska injekcija</i>					
Uporabljeni odmerek	odmerek	Povprečna največja konc. v serumu (µg/ml)	t 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Pojavljanje v urinu (% 0 do 6 h)
amoksicilin					
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
klavulanska kislina					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoksicilin, CA – klavulanska kislina					

Porazdelitev

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

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

Študije na živalih v tkivih niso pokazale znakov bistvenega zadrževanja snovi, nastalih iz katerekoli od obeh učinkovin. Tako kot večino penicilinov je tudi amoksicilin mogoče najti v materinem mleku. Prav tako je mogoče v materinem mleku najti sledi klavulanske kisline (glejte poglavje 4.6).

Izkazalo se je, da tako amoksicilin kot klavulanska kislina prehajata skozi placento (glejte poglavje 4.6).

Biotransformacija

Amoksicilin se delno izloči v urinu 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 v urinu in blatu ter, kot ogljikov dioksid, v izdihanem zraku.

Izločanje

Glavna pot izločanja amoksicilina 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 nespremenjenih v urinu v prvih 6 urah po uporabi ene same bolusne intravenske injekcije s 500/100 mg ali ene same bolusne intravenske injekcije s 1000/200 mg. Različne študije so ugotovile, da se v 24 urah v urinu 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).

Starost

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 presežati dajanja dvakrat na dan. Ker je verjetnost zmanjšane delovanja ledvic pri starejših bolnikih večja, jim je treba odmerek 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 amoksicilin/klavulanske kisline pri psih so pokazale draženje želodca, bruhanje in spremenjeno barvo jezika.

Študij kancerogenosti z amoksicilinom/klavulansko kislino ali posameznima komponentama ni bilo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Zdravila Amoksicilin/klavulanska kislina AptaPharma se ne sme mešati s krvnimi pripravki, drugimi tekočinami, ki vsebujejo proteine, npr. proteinski hidrolizati ali z lipidnimi emulzijami za intravensko uporabo.

V primeru sočasnega dajanja aminoglikozidnega antibiotika se antibiotika v brizgi, vsebnikih z intravenskimi tekočinami ali infuzijskem setu ne smeta mešati, saj postane aminoglikozidni antibiotik v takšnih pogojih neučinkovit.

Pripravljene raztopine zdravila Amoksicilin/klavulanska kislina AptaPharma se ne smejo mešati z infuzijami, ki vsebujejo glukozo, dekstran ali hidrogenkarbonat.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek v viali

3 leta

Rekonstruirane viala (za intravensko injiciranje ali pred redčenjem za infundiranje)

Pripravljeno (rekonstruirano) raztopino (1 viala z 20 ml vode za injekcije Ph. Eur.) je treba uporabiti ali razredčiti takoj, v roku 20 minut.

Redčenje za intravensko infundiranje

Kemična in fizikalna stabilnost sta dokazani v času 2 do 3 ur po redčenju pri temperaturi 25 °C in v času 6 ur po redčenju pri temperaturi 5 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano in razredčeno raztopino (1 rekonstituirana viala razredčena z najmanj 100 ml tekočine za infundiranje) uporabiti takoj.

Intravenske infuzije amoksicilina/klavulanske kisline je mogoče dati v številnih različnih intravenskih tekočinah. Zadovoljiva koncentracija antibiotika se ohrani pri 5 °C in pri sobni temperaturi (25 °C) v priporočenih količinah naslednjih infuzijskih tekočin. Če so pripravljene in shranjene pri sobni temperaturi (25 °C), je treba infundiranje dokončati v časih, navedenih v spodnji preglednici.

<u>Intravenska infuzija</u>	<u>Čas stabilnosti pri 25°C</u>
Voda za injekcije Ph.Eur	3 ure
Raztopina za infundiranje z 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida	3 ure
Sestavljena raztopina natrijevega klorida za injiciranje 1959 (Ringerjeva raztopina)	2 uri
Sestavljena raztopina natrijevega laktata za intravensko infundiranje (Ringerjev laktat: Hartmann)	2 uri
Raztopina za infundiranje s 3 mg/ml (0,3% w/v) kalijevega klorida in 9 mg/ml (0,9% w/v) natrijevega klorida	2 uri

Za shranjevanje pri 5 °C predhodno ohladimo infuzijske vreče, ki vsebujejo bodisi vodo za injekcije Ph. Eur. bodisi natrijev klorid BP 9 mg/ml (0,9 % m/v) in jim dodamo rekonstituirano raztopino zdravila Amoksicilin/klavulanska kislina AptaPharma. Tako pripravljene lahko shranjujemo do 6 ur. Infuzijo je treba dati takoj, ko doseže sobno temperaturo.

Stabilnost raztopin zdravila Amoksicilin/klavulanska kislina AptaPharma je odvisna od koncentracije. Če je potrebna uporaba bolj koncentriranih raztopin, je treba obdobje stabilnosti ustrezno korigirati.

Zdravilo Amoksicilin/klavulanska kislina AptaPharma je manj stabilno v infuzijah, ki vsebujejo glukozo,

dekstran ali hidrogenkarbonat. Rekonstituirane raztopine amoksicilina/klavulanske kisline je mogoče injicirati v sistem za infundiranje v obdobju od 3 do 4 minut.

Neporabljeno raztopino antibiotika je treba zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za shranjevanje zdravila po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20-ml viala iz prozornega stekla (tipa II), zaprte z rdečim klorobutilnim gumijastim zamaškom tipa I in aluminjasto zaporko z vijoličnim polipropilenskim pokrovčkom.

Pakiranje po 1, 10 ali 100 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo. Neporabljeno raztopino zavrzite.

Priprava in redčenje morata biti opravljena v aseptičnih pogojih. Raztopino je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in da barva ni spremenjena. Uporabiti se sme le bistro raztopino brez delcev. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Priprava raztopin za intravensko injiciranje

Običajno topilo je voda za injekcije Ph. Eur. Zdravilo Amoksicilin/klavulanska kislina Aptapharma 1000 mg/200 mg je treba raztopiti v 20 ml topila. Tako nastane približno 20,9 ml raztopine za uporabo v enkratnem odmerku. Med pripravo se lahko pojavi prehodno rožnato obarvanje ali pa tudi ne.

Pripravljene raztopine so brezbarvne do rumene barve.

Zdravilo Amoksicilin/klavulanska kislina Aptapharma je treba uporabiti v 20 minutah po pripravi.

Priprava raztopin za intravensko infundiranje

Viale zdravila Amoksicilin/klavulanska kislina Aptapharma niso primerne za večodmerno uporabo.

Zdravilo Amoksicilin/klavulanska kislina Aptapharma je treba rekonstituirati tako, kot je opisano zgoraj za intravensko injiciranje. Pripravljeno raztopino je treba brez odlašanja dodati v 100 ml tekočine za infundiranje z uporabo minivrečke ali birete v liniji.

Uporabiti se sme le bistro raztopino brez delcev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Slovenija

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

H/21/02807/001-003

JAZMP-R/001-06.08.2025

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 29. 3. 2021

Datum zadnjega podaljšanja: 6. 8. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 8. 2025