

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. IME LIJEKA

AMOXIPLUS 1,2g  
prašak za rastvor za injekciju/infuziju  
1g+0.2g  
amoksicilin, klavulanska kiselina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži amoksicilin natrijum, što odgovara 1 g amoksicilina i kalijum- klavulanat, što odgovara 0,2 g klavulanske kiseline.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju  
Bijeli ili skoro bijeli sterilni prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lijek je indikovano u terapiji sljedećih infekcija kod odraslih i djece (vidjeti dio 4.2, 4.4 i 5.1):

- Teške infekcije uha, nosa i grla ( kao što su mastoiditis, peritonzilarni infekcije, epiglotitis i sinuzitis, praćen teškim sistemskim znakovima i simptomima)
- Akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa (adekvatno dijagnostifikovane)
- Vanbolnički stečena pneumonija
- Cistitis
- Pijelonefritis
- Infekcije kože i mekih tkiva, naročito celulitis, ujed životinja, teški dentalni apscesi sa celulitisom
- Infekcije kostiju i zglobova, naročito osteomijelitis
- Intraabdominalne infekcije
- Infekcije genitalnih organa žene

Profilaksa infekcija kod odraslih, povezanih sa velikim hirurškim procedurama u

- Gastrointestinalnom traktu
- Karlici
- Glavi i vratu
- Bilijarnom traktu

Treba uzeti u obzir službene smjernice o adekvatnoj upotrebi antibiotika.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doze su izražene prema sadržaju amoksicilina/klavulanske kiseline, izuzev u slučaju kada su navedene kao pojedinačne komponente. Prilikom izbora doze lijeka AMOXIPLUS 1,2g u terapiji infekcije potrebno je uzeti u obzir:

- očekivane patogene i njihovu osjetljivost na antibakterijske lijekove (vidjeti Odjeljak 4.4)
- težinu i lokalizaciju infekcije

• starost, tjelesnu masu i renalnu funkciju pacijenta, u skladu sa niže navedenim podacima. Ukoliko je neophodno potrebno je uzeti u obzir primjenu alternativnih oblika i jačina lijeka AMOXIPLUS 1,2 g (npr. koji obezbjeđuju dostupnost viših doza amoksicilina i/ili različite odnose koncentracija amoksicilina i klavulanske kiseline) (vidjeti Odjeljak 4.4 i Odjeljak 5.1).

Lijek AMOXIPLUS 1,2 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju obezbjeđuje ukupnu dnevnu dozu od 3000 mg amoksicilina i 600mg klavulanske kiseline prilikom primjene u skladu sa niže navedenim preporukama.

Ukoliko se smatra da je potrebna primjena više dnevne doze amoksicilina preporučuje se izbor alternativne formulacije lijeka AMOXIPLUS 1,2 g za intravensku primjenu kako bi se izbjegla nepotrebna primjena visokih dnevnih doza klavulanske kiseline.

Potrebno je da trajanje terapije bude određeno kliničkim odgovorom pacijenta. Pojedine infekcije (npr. osteomijelitis) zahtjevaju primjenu terapije tokom dužeg vremenskog perioda. Ne savjetuje se primjena terapije tokom perioda dužeg od 14 dana bez odgovarajuće kliničke procjene (u vezi produženja trajanja terapije vidjeti Odjeljak 4.4).

Potrebno je uzeti u obzir lokalne terapijske preporuke vezane za adekvatnu učestalost doziranja amoksicilina/klavulanske kiseline.

#### Odrasle osobe i djeca tjelesne mase >40kg

Terapija infekcija navedenih u Odeljku 4.1: 1000mg/200mg na svakih 8 časova.

Hirurška profilaksa	Za hirurške procedure trajanja kraćeg od 1 časa, preporučena doza lijeka AMOXIPLUS 1,2 g iznosi 1000mg/200mg do 2000mg/200mg, primjenjena u indukciji anestezije (doze od 2000mg/200mg mogu se dobiti primjenom alternativnih formulacija lijeka AMOXIPLUS 1,2 g za intravensku primjenu). Za hirurške procedure trajanja dužeg od 1 časa, preporučena doza lijeka AMOXIPLUS 1,2 g iznosi 1000mg/200mg do 2000mg/200mg, primjenjena u indukciji anestezije, do najviše 3 doze od 1000mg/200mg unutar perioda od 24 časa. Postojanje jasnih kliničkih znakova infekcije tokom operacije zahtjevaće primjenu uobičajene postoperativne terapije intravenskim ili oralnim putem.
---------------------	--

#### Djeca tjelesne mase <40kg

Preporučene doze:

- Djeca starosti 3 mjeseca života i starija: 25mg/5mg po kg tjelesne mase na svakih 8 časova
- Djeca mlađa od 3 mjeseca života ili tjelesne mase ispod 4kg: 25mg/5mg po kg tjelesne mase na svakih 12 časova.

#### Starije osobe

Ne smatra se da je neophodno podešavanje doze.

#### Oštećenje bubrega

Podešavanja doze su zasnovana na maksimalnom preporučenom nivou amoksicilina.

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

#### Odrasle osobe i djeca tjelesne mase ≥40kg

CrCl: 10-30 ml/min	Inicijalna doza od 1000mg/200mg i potom doza od 500mg/100mg, primjenjena dva puta dnevno
CrCl <10 ml/min	Inicijalna doza od 1000mg/200mg i potom doza od 500mg/100mg, primjenjena na svaka 24 časa
Hemodijaliza	Inicijalna doza od 1000mg/200mg praćena potom primjenom doze od 500mg/100mg na svaka 24 časa, plus primjena doze od 500mg/100mg na kraju dijalize (obzirom da su koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu snižene)

#### Djeca tjelesne mase <40kg

CrCl:10-30 ml/min	25mg/5mg po kg tjelesne mase primjenjeno na svakih 12 časova
CrCl<10 ml/min	25mg/5mg po kg tjelesne mase primjenjeno na svaka 24 časa
Hemodijaliza	25mg/5mg po kg tjelesne mase primjenjeno na svaka 24 časa, plus doza od 12,5mg/2,5mg po kg tjelesne mase na kraju dijalize (obzirom da su koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu snižene)

#### Oštećenje jetre

Dozirati uz oprez i pratiti funkciju jetre u redovnim vremenskim intervalima (vidjeti Odjeljak 4.3 i Odjeljak 4.4).

#### Način primjene

Lijek AMOXIPLUS 1,2 g namjenjen je za intravensku primjenu.

Lijek AMOXIPLUS 1,2 g se može primjeniti 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. Lijek AMOXIPLUS 1,2 g nije podesan za primjenu intramuskularnim putem.

Kod djece mlađe od 3 mjeseca života lijek AMOXIPLUS 1,2 g je potrebno primjeniti isključivo putem infuzije.

Terapija lijekom AMOXIPLUS 1,2 g može biti započeta primjenom oblika za intravensku primjenu i završena primjenom odgovarajućeg oblika za oralnu primjenu, ukoliko se smatra da je primjena navedene terapije odgovarajuća u individualnom slučaju pacijenta.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na aktivne supstance lijeka, na neki penicilin
- Postojanje teške reakcije preosjetljivosti sa trenutnim nastankom (npr. anafilakse) na drugi beta-laktamski antibiotik (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam)
- Anamneza pojave žutice/hepatičke insuficijencije usljed primjene amoksicilina/klavulanske kiseline (vidjeti Odjeljak 4.8)

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Prije započinjanja terapije amoksicilinom/klavulanskom kiselinom, potrebno je pažljivo ispitati prethodnu pojavu reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge beta-laktamske antibiotike (vidjeti Odjeljak 4.3 i Odjeljak 4.8).

Bilo je izvještaja o pojavi teških i povremeno fatalnih (anafilaktoidnih) reakcija preosjetljivosti kod pacijenata na penicilinskoj terapiji. Reakcije preosjetljivosti takođe mogu napredovati i do Kounisovog sindroma, ozbiljne alergijske reakcije koja može dovesti do infarkta miokarda (vidjeti odjeljak 4.8). Navedene reakcije će se javiti sa većom vjerovatnoćom kod osoba sa anamnezom preosjetljivosti na penicilin i kod osoba sa atopijskom konstitucijom. U slučaju pojave alergijske reakcije, potrebno je prekinuti sa primjenom terapije amoksicilinom/klavulanskom kiselinom i uvesti odgovarajuću alternativnu terapiju.

Prijavljeni su slučajevi sindroma enterokolitisa izazvanog lijekom (engl. *drug-induced enterocolitis syndrome*, DIES), prvenstveno kod djece koja su primala amoksicilin/klavulansku kiselinu (vidjeti odjeljak 4.8). DIES je alergijska reakcija čiji je glavni simptom dugotrajno povraćanje (1-4 sata nakon primjene lijeka) uz izostanak alergijskih kožnih ili respiratornih simptoma. Dodatni simptomi mogu uključivati bol u abdomenu, proljev, hipotenziju ili leukocitozu praćenu neutrofilijom. Zabilježeni su teški slučajevi, uključujući progresiju do šoka.

U slučaju da je dokazano da je infekcija izazvana mikroorganizmima osjetljivim na amoksicilin, potrebno je razmotriti mogućnost prelaska sa terapije amoksicilinom/klavulanskom kiselinom na terapiju amoksicilinom u skladu sa zvaničnim preporukama.

Moguće je da primjena navedene formulacije lijeka AMOXIPLUS 1,2 g ne bude odgovarajuća u slučaju kada postoji visoki rizik da su pretpostavljeni patogeni rezistentni na beta-laktamske antibiotike, mehanizmom koji nije posredovan beta-laktamazama osjetljivim na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Obzirom da nisu dostupni specifični podaci za  $T > MIC$  i da su podaci za komparativne formulacije za oralnu primjenu granični, moguće je da primjena navedene formulacije (bez dodatnog amoksicilina) neće biti odgovarajuća za terapiju *S.pneumoniae* rezistentne na penicilin.

Moguća je pojava konvulzija kod pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom ili kod pacijenata kod kojih se primjenjuju visoke doze lijeka (vidjeti Odjeljak 4.8).

U slučaju sumnje na infektivnu mononukleozu ne savjetuje se primjena amoksicilina/klavulanske kiseline, obzirom da je nakon primjene amoksicilina pojava morbiliformnog osipa bila udružena sa navedenim stanjem.

Istovremena primjena alopurinola prilikom primjene terapije amoksicilinom može povećati vjerovatnoću za nastanak alergijskih kožnih reakcija.

Produžena primjena lijeka povremeno može dovesti do dominantnog rasta rezistentnih mikroorganizama.

Pojava generalizovanog eritema praćenog groznicom udruženog sa pustulama na početku primjene terapije može predstavljati simptom akutne generalizovane egzantemozne pustuloze (AGEP) (vidjeti Odjeljak 4.8). Pojava navedene reakcije zahtjeva prekid primjene lijeka AMOXIPLUS 1,2 g i u tom slučaju je kontraindikovana svaka kasnija primjena amoksicilina.

Savjetuje se oprez prilikom primjene amoksicilina/klavulanske kiseline kod pacijenata sa znacima hepatičke insuficijencije (vidjeti Odjeljak 4.2, Odjeljak 4.3 i Odjeljak 4.8).

Pojava događaja hepatičkog porijekla prijavljena je uglavnom kod osoba muškog pola i starijih pacijenata i mogla je biti udružena sa produženom primjenom terapije. Pojava navedenih događaja veoma rijetko je prijavljena kod djece. U svim populacionim grupama, znaci i simptomi su se obično javljali tokom ili neposredno nakon primjene terapije, ali u pojedinim slučajevima bi se javili nekoliko nedjelja nakon prekida primjene terapije. Navedeni znaci i simptomi su uglavnom reverzibilne prirode. Događaji hepatičkog porijekla mogu biti teški i bilo je izvještaja o smrtnim ishodima u izuzetno rijetkim okolnostima. Takvi događaji su se gotovo uvijek javljali kod pacijenata sa teškim osnovnim oboljenjem ili kod pacijenata koji primjenjuju terapiju za koju je poznato da može imati hepatička dejstva (vidjeti Odjeljak 4.8).

Pojava kolitisa udruženog sa primjenom antibiotika prijavljena je kod primjene gotovo svih antibakterijskih lijekova, uključujući amoksicilin i njegova težina može varirati od blagog oblika do kolitisa koji ugrožava život pacijenta (vidjeti Odjeljak 4.8). Stoga je važno uzeti u obzir navedenu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se javi dijareja tokom ili nakon primjene bilo kojih antibiotika. U slučaju pojave kolitisa udruženog sa primjenom antibiotika potrebno je odmah prekinuti sa primjenom lijeka AMOXIPLUS 1,2 g, posavjetovati se sa ljekarom i započeti sa primjenom odgovarajuće terapije. U navedenim okolnostima je kontraindikovana primjena antiperistaltičke terapije.

Prilikom primjene terapije tokom dužeg vremenskog perioda savjetuje se periodično ispitivanje funkcija organskih sistema, uključujući renalnu, hepatičku i hematopoeznu funkciju.

Rijetko je prijavljeno produženje protrombinskog vremena kod pacijenata kod kojih je primjenjen amoksicilin/klavulanska kiselina. Potrebno je pratiti stanje pacijenta na odgovarajući način u slučaju da je propisana istovremena primjena antikoagulantne terapije. Može biti neophodno podešavanje doze oralnih antikoagulantnih lijekova u cilju održanja nivoa koagulacije na željenom nivou (vidjeti Odjeljak 4.5 i Odjeljak 4.8).

Kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom potrebno je podešavanje doze lijeka u skladu sa stepenom oštećenja (vidjeti Odjeljak 4.2).

Kod pacijenata sa smanjenom produkcijom urina veoma rijetko je uočena pojava kristalurije (uključujući akutno oštećenje bubrega), uglavnom prilikom primjene terapije parenteralnim putem. Prilikom primjene visokih doza amoksicilina savjetuje se održavanje unosa tečnosti i urinarne produkcije na odgovarajućem nivou u cilju smanjenja mogućnosti za nastanak amoksicilinske kristalurije. Kod pacijenata sa urinarnim kateterom potrebna je redovna provjera prohodnosti katetera (vidjeti Odjeljke 4.8 i 4.9).

Tokom terapije amoksicilinom, uvijek je potrebno primjeniti enzimске metode glukoza-oksidge u cilju ispitivanja prisustva glukoze u urinu zbog moguće pojave lažno pozitivnih rezultata prilikom primjene neenzimskih metoda.

Prisustvo klavulanske kiseline u sastavu lijeka AMOXIPLUS 1,2 g može uzrokovati nespecifično vezivanje IgG imunoglobulina i albumina za membrane erocita, dovodeći do lažno pozitivnog Coombs-ovog testa.

Bilo je izvještaja o dobijanju pozitivnih rezultata primjenom Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testa kod pacijenata na terapiji amoksicilinom/klavulanskom kiselinom za koje je naknadno utvrđeno da nisu inficirani. Prijavljene su ukrštene reakcije između polisaharida neaspergilnog porijekla i polifuranoza posredstvom Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testa. Stoga je potrebno da se pozitivni rezultati testa kod pacijenata kojima se primjenjuje amoksicilin/klavulanska kiselina pažljivo tumače i budu potvrđeni drugim dijagnostičkim metodama.

Lijek AMOXIPLUS 1,2 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 62.9mg (2.7 mmol) natrijuma po bočici.

Navedenu informaciju uzeti u obzir kod pacijenata koji primjenjuju dijetu sa kontrolisanim sadržajem natrijuma.

Lijek AMOXIPLUS 1,2 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju sadrži 39.3mg (1.0 mmol) kalijuma po bočici. Navedenu informaciju uzeti u obzir kod pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom ili kod pacijenata koji primjenjuju dijetu sa kontrolisanim sadržajem kalijuma.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

##### Oralna antikoagulantna terapija

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici imaju široku primjenu u praksi bez postojanja izvještaja o interakcijama. Medjutim, u literaturi postoje slučajeви povećanja INR (internacionalnog normalizovanog odnosa) kod pacijenata na terapiji održavanja acenokumarolom ili varfarinom i propisanom terapijom amoksicilinom.

Ukoliko je istovremena primjena lijekova neophodna, potrebno je pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili INR (internacionalni normalizovani odnos), uz dodavanje ili povlačenje amoksicilina iz terapije. Dodatno, može biti neophodno podešavanje doza oralne antikoagulantne terapije (vidjeti Odjeljak 4.4 i Odjeljak 4.8).

##### Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti ekskreciju metotreksata dovodeći do potencijalnog povećanja toksičnosti.

##### Probenecid

Ne preporučuje se istovremena primjena probenecida. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istovremena primjena probenecida može dovesti do povećanja i produženog održavanja nivoa amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

##### Mofetilmikofenolat

Nakon početka peroralnog uzimanja amoksicilina i klavulanske kiseline kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat prijavljeno je 50%-tno smanjenje koncentracije aktivnog metabolita mikofenolne kiseline izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze lijeka. Promjena razine izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze lijeka ne mora biti tačan pokazatelj promjene u ukupnoj izloženosti mikofenolnoj kiselini. S toga, u odsutnosti kliničkih dokaza disfunkcije presatka promjena doze mofetilmikofenolata obično nije potrebna. Medjutim, pojačan klinički nadzor mora biti sproveden tokom kombinacije i kratko nakon liječenja antibiotikom.

#### **4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja**

##### Trudnoća

Klinička ispitivanja na životinjama ne ukazuju na postojanje direktnih ili indirektnih štetnih dejstava na trudnoću, embrionalno/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti Odjeljak 5.3). Ograničeni podaci o primjeni amoksicilina/klavulanske kiseline tokom trudnoće kod ljudi ne ukazuju na postojanje povišenog rizika za nastanak kongenitalnih malformacija. U pojedinačnom kliničkom ispitivanju žena sa preterminskom, prevremenom rupturom plodovih ovojnica, utvrđeno je da profilaktička terapija amoksicilinom/klavulanskom kiselinom može biti udružena sa povišenim rizikom za nastanak

nekrotizirajućeg enterokolitisa kod novorođenčadi. Primjenu lijeka treba izbjegavati tokom trudnoće, izuzev ukoliko ljekar ne smatra da je to neophodno.

#### Dojenje

Obe aktivne supstance lijeka se izlučuju u majčino mlijeko (nisu poznata dejstva klavulanske kiseline na organizam odojčeta). Posljedično, moguća je pojava dijareje i gljivične infekcije mukoznih membrana kod odojčeta, tako da je moguće da će biti potrebno prekinuti sa dojenjem.

Amoksicilin/klavulansku kiselinu treba primjeniti tokom dojenja isključivo nakon procjene koristi/rizika od primjene terapije od strane odgovornog ljekara.

#### 4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena klinička ispitivanja dejstava na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Međutim, moguća je pojava neželjenih dejstava (npr. alergijskih reakcija, vrtoglavice, konvulzija), koje mogu imati uticaja na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanje mašinama (vidjeti Odjeljak 4.8)

#### 4.8. Neželjena dejstva

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

U daljem tekstu su navedena neželjena dejstva lijeka AMOXIPLUS 1,2 g dobijena na osnovu kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja, klasifikovana prema MedDRA Klasifikaciji organskih sistema. U cilju klasifikovanja učestalosti pojave neželjenih dejstava korišćena je dalje navedena terminologija.

Veoma česta ( $\geq 1/10$ )

Česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Povremena ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

Rijetka ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

Veoma rijetka ( $< 1/10.000$ )

Nepoznata (nije moguće procijeniti učestalost na osnovu dostupnih podataka)

<u>Infekcije i infestacije</u>	
Mukokutana kandidijaza	Često
Preteran rast neosjetljivih mikroorganizama	Nepoznato
<u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u>	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Rijetko
Trombocitopenija	Rijetko
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznato
Hemolitička anemija	Nepoznato
Produženo vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme <sup>1</sup>	Nepoznato
<u>Poremećaji imunog sistema<sup>10</sup></u>	
Angioneurotski edem	Nepoznato
Anafilaksija	Nepoznato
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>	
Vrtoglavica	Manje često
Glavobolja	Manje često

Konvulzije <sup>2</sup>	Nepoznato
Aseptički meningitis	Nepoznato
<u>Vaskularni poremećaji</u>	
Tromboflebitis <sup>3</sup>	Rijetko
<u>Poremećaji probavnog trakta</u>	
Dijareja	Često
Mučnina	Manje često
Povraćanje	Manje često
Indigestija	Manje često
Antibiotikom izazvan kolitis <sup>4</sup>	Nepoznato
Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom	Nepoznato
Akutni pankreatitis	Nepoznato
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	
Povišenje vrijednosti AST i/ili ALT <sup>5</sup>	Manje često
Hepatitis <sup>6</sup>	Nepoznato
Holestatska žutica <sup>6</sup>	Nepoznato
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva<sup>7</sup></u>	
Osip kože	Manje često
Pruritus	Manje često
Urtikarija	Manje često
Erythema multiforme	Rijetko
Stevens-Johnsonov sindrom	Nepoznato
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato
Bulozni eksfolijativni dermatitis	Nepoznato
Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato
Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) <sup>9</sup>	Nepoznato
Linearna IgA bolest	Nepoznato
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</u>	
Intersticijski nefritis	Nepoznato
Kristalurija <sup>8</sup> (uključujući akutno oštećenje bubrega)	Nepoznato
<u>Srčani poremećaji</u>	
Kounisov sindrom	Nepoznato

<sup>1</sup> Vidjeti dio 4.4

<sup>2</sup> Vidjeti dio 4.4.

<sup>3</sup> Na mjestima uboda

<sup>4</sup> Uključuje pseudomembranski i hemoragijski kolitis (vidjeti dio 4.4)

<sup>5</sup> Umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a zabilježeno je kod bolesnika koji su liječeni betalaktamskih antibioticima, ali njihov značaj je nepoznat.

<sup>6</sup> Ovi slučajevi su zabilježeni s drugim penicilinima i cefalosporinima (vidjeti dio 4.4)

<sup>7</sup> Ako se pojavi bilo koja reakcija hipersenzitivnog dermatitisa, treba prestati s liječenjem (vidjeti dio 4.4)

<sup>8</sup> Vidjeti dio 4.9

<sup>9</sup>Vidjeti dio 4.4

<sup>10</sup>Vidjeti dijelove 4.3 i 4.4

### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## **4.9 Predoziranje**

### **Simptomi i znaci predoziranja**

Moguće je jasno postojanje gastrointestinalnih simptoma i poremećaja balansa vode i elektrolita.

Uočena je pojava amoksicilinske kristalurije, koja je u pojedinim slučajevima vodila u renalnu insuficijenciju (vidjeti Odjeljak 4.4).

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

Bilo je podataka da se amoksicilin taloži u urinarnim kateterima, uglavnom nakon intravenske primjene visokih doza lijeka. Potrebna je redovna provjera prohodnosti katetera (vidjeti Odjeljak 4.4).

### **Terapija intoksikacije**

Gastrointestinalne simptome je potrebno lečiti simptomatski, uz oprez u pogledu održavanja balansa vode i elektrolita.

Amoksicilin/klavulanska kiselina može se iz cirkulacije ukloniti putem hemodijalize.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

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

**ATC kod:** J01CR02

### **Način dejstva**

Amoksicilin je polusintetski penicilin (beta laktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (koji se nazivaju penicilin-vezujući proteini, PBP) u biosintetskom putu 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 stoga spektar aktivnosti amoksicilina kao monoterapije ne uključuje mikroorganizme koji stvaraju navedene enzime.

Klavulanska kiselina je beta laktam strukturno srodan penicilinima. Ona inaktivira pojedine beta laktamske enzime, na taj način spriječavajući inaktivaciju amoksicilina. Klavulanska kiselina u monoterapiji ne pokazuje antibakterijsko dejstvo od kliničkog značaja.

### **Odnos FK/FD**

Smatra se da je vreme izloženosti koncentracijama većim od minimalne inhibitorne koncentracije (T>MIK) odlučujući činioc efikasnosti amoksicilina.



### Mehanizam nastanka rezistencije

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

- Inaktivacija onim bakterijskim beta laktamazama koje nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući klasu B, C i D.

- Oštećenje PBP, koje smanjuje afinitet antibakterijskog lijeka prema ciljnoj stukturi.

Nepropustljivost bakterija ili mehanizama efluks pumpe može prouzrokovati ili doprinijeti nastanku bakterijske rezistencije, posebno u slučaju Gram negativnih bakterija.

### Granice preosjetljivosti

MIK granice osjetljivosti za amoksisilin/klavulansku kiselinu su vrijednosti određene od strane Evropske komisije za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Mikroorganizam	Granice osjetljivosti (µg/ml)		
	Osjetljiv	Intermedijeran	Rezistentan
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤1	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤1	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤2	-	>2
Koagulaza negativne stafilokoke	≤0,25	-	>0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤4	8	>8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤0,25	-	>0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤0,5	1-2	>2
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	>8
Gram negativni anaerobi <sup>1</sup>	≤4	8	>8
Gram pozitivni anaerobi <sup>1</sup>	≤4	8	>8
Granice osjetljivosti nezavisne od vrste <sup>1</sup>	≤2	4-8	>8

<sup>1</sup> Prijavljene vrijednosti odnose se na koncentracije amoksisilina. U cilju ispitivanja osjetljivosti, koncentracija klavulanske kiseline je fiksna i iznosi 2mg/l.

<sup>2</sup> Prijavljene vrijednosti odnose se na koncentracije oksacilina.

<sup>3</sup> Granične vrijednosti osjetljivosti navedene u tabeli zasnovane su na granicama osjetljivosti na ampicilin.

<sup>4</sup> Granica rezistentnosti R>8mg/l obezbjeđuje da su svi izolati sa postojećim mehanizmima rezistencije prijavljeni kao rezistentni.

<sup>5</sup> Granične vrijednosti osjetljivosti navedene u tabeli zasnovane su na granicama osjetljivosti na benzilpenicilin.

Za navedene vrste mikroorganizama prevalenca rezistencije može varirati u zavisnosti od geografskog podneblja i vremenskog razdoblja, pa je poželjno postojanje lokalnih informacija o rezistenciji, posebno prilikom primjene lijeka u terapiji teških infekcija. Ukoliko je neophodno, potrebno je potražiti savjet eksperta kada je prevalenca rezistencije na lokalnom nivou takva da se dovodi u pitanje korist primjene lijeka u terapiji bar nekih tipova infekcija.

Često osjetljive vrste

**Aerobni Gram pozitivni mikroorganizmi**

*Enterococcus faecalis*  
*Gardnerella vaginalis*  
*Staphylococcus aureus* (osjetljiv na meticilin)<sup>1</sup>  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*<sup>2</sup>  
*Streptococcus pyogenes* i ostale beta-hemolitičke streptokoke  
*Streptococcus viridans* grupa

**Aerobni Gram negativni mikroorganizmi**

*Actinobacillus actinomycetemcomitans*  
*Capnocytophaga* spp.  
*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae*<sup>3</sup>  
*Moraxella catarrhalis*  
*Neisseria gonorrhoeae*<sup>4</sup>  
*Pasteurella multocida*

**Anaerobni mikroorganizmi**

*Bacteroides fragilis*  
*Fusobacterium nucleatum*  
*Prevotella* spp.

Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem

**Aerobni Gram pozitivni mikroorganizmi**

*Enterococcus faecium*<sup>5</sup>

**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*

<sup>1</sup> Sve meticilin-rezistentne stafilokoke su rezistentne na amoksisilin/klavulansku kiselinu.

<sup>2</sup> Moguće je da primjena navedene formulacije amoksisilina/klavulanske kiseline ne bude odgovarajuća u terapiji infekcije bakterijom *Streptococcus pneumoniae* koja je rezistentna na pencilin (vidjeti Odjeljak 4.2 i 4.4)

<sup>3</sup> U pojedinim zemljama EU prijavljena je pojava sojeva sa sniženom osjetljivošću, sa učestalošću višom od 10%.

<sup>4</sup> Svi sojevi rezistentni na amoksisilin, mehanizmom koji nije posredovan beta laktamazama, su rezistentni na amoksisilin/klavulansku kiselinu.

<sup>5</sup> Prirodno intermedijerno osjetljivi u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije.

**5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

U daljem testu su navedeni farmakokinetički rezultati kliničkih ispitivanja u kojima je amoksicilin/klavulanska kiselina jačine 1000mg/200mg bio primjenjen grupama zdravih volontera u obliku intravenske bolus injekcije.

Srednji ( $\pm$ SD) farmakokinetički parametri <i>Bolus intravenska injekcija</i>					
Primjenjena doza	Amoksicilin				
	Doza	Srednji pik serumske koncentracije ( $\mu$ g/ml)	T 1/2 (h)	PIK (hmg/l)	Urinarni oporavak (%; 0 do 6h)
Amoksicilin/ klavulanska kiselina 1000mg/200mg	1000mg	105.4	0.9	76.3	77.4
Klavulanska kiselina					
Amoksicilin/ klavulanska kiselina 1000mg/200mg	200mg	28.5	0.9	27.9	63.8

### Distribucija

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

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

Amoksicilin se ne distribuira u dovoljnoj mjeri u cerebrospinalnoj tečnosti.

Na osnovu studija na životinjama, nema dokaza o značajnom zadržavanju u tkivima materija koje su porijekla neke od aktivnih supstanci lijeka. Moguća je detekcija amoksicilina u majčinom mlijeku, kao i većine penicilinskih lijekova. Takođe je moguća detekcija klavulanske kiseline u tragovima u majčinom mlijeku (vidjeti Odjeljak 4.6).

### Biotransformacija

Amoksicilin se dijelom ekskretuje u urin u obliku inaktivne peniciloiinske kiseline u količinama koje su ekvivalentne 10 do 25% inicijalne doze. Klavulanska kiselina podliježe intenzivnom metabolizmu u ljudskom organizmu i eliminiše se putem urina i fecesa i u obliku ugljen-dioksida u izdahnutom vazduhu.

### Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksicilina je putem bubrega, dok se za klavulansku kiselinu glavni put eliminacije odvija renalnim i nerenalnim mehanizmima.

Srednje poluvrijeme eliminacije amoksicilina/klavulanske kiseline iznosi približno jedan čas i srednji ukupni klirens iznosi približno 25 l/h kod zdravih osoba. Približno 60 do 70% amoksicilina i približno 40 do 65% klavulanske kiseline se ekskretuju u nepromjenjenom obliku u urin tokom perioda od prvih 6h nakon primjene pojedinačne doze od 500/100mg ili pojedinačne doze od 1000/200mg bolus intravenske injekcije. Različita klinička ispitivanja su pokazala vrijednost urinarne ekskrecije 50-85%

za amoksisilin i između 27-60% za klavulansku kiselinu tokom perioda od 24 časa. Najveća količina klavulanske kiseline se ekskretuje tokom prvih 2 časa nakon primjene lijeka. Istovremena primjena probenecida odlaže ekskreciju amoksicilina, ali ne odlaže renalnu ekskreciju klavulanske kiseline (vidjeti Odjeljak 4.5).

### *Starost*

Poluvrijeme eliminacije amoksicilina je sličan kod djece starosti približno 3 mjeseca do 2. godine života i kod starije djece i odraslih osoba. U slučaju veoma mlade djece (uključujući pretermijsku novorođenčad) učestalost primjene lijeka tokom prve nedelje života ne bi trebalo da prelazi primjenu dva puta dnevno, usljed nezrelosti renalnih metaboličkih puteva eliminacije. Savjetuje se oprez prilikom odabira doze lijeka kod starijih pacijenata, kod kojih postoji veća verovatnoća za postojanje smanjene renalne funkcije i u navedenom slučaju može biti korisno praćenje renalne funkcije.

### *Renalna insuficijencija*

Ukupni serumski klirens amoksicilina/klavulanske kiseline se smanjuje proporcionalno sa smanjenjem renalne funkcije. Smanjenje klirensa lijeka je izrazitije za amoksisilin nego za klavulansku kiselinu, obzirom da se veći procenat amoksicilina ekskretuje renalnim putem. Stoga je kod renalnog oštećenja neophodno podesiti doze lijeka, kako bi se spriječila neželjena akumulacija amoksicilina i istovremeno obezbijedilo održanje potrebnih nivoa klavulanske kiseline (vidjeti Odjeljak 4.2).

### *Hepatička insuficijencija*

Savjetuje se oprez prilikom određivanja doze kod pacijenata sa hepatičkom insuficijencijom i redovno praćenje hepatičke funkcije u pravilnim vremenskim intervalima.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka**

Pretklinički podaci nisu pokazali postojanje posebne opasnosti po ljude na osnovu kliničkih ispitivanja bezbjednosne farmakologije, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti. Klinička ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza amoksicilina/klavulanske kiseline sprovedena na psima pokazala su pojavu gastrične iritacije i povraćanja i diskoloracije jezika. Nisu sprovedena klinička ispitivanja karcinogenosti primjene lijeka AMOXIPLUS 1,2 g ili njegovih komponenti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Lijek AMOXIPLUS 1,2 g ne sadrži pomoćne supstance.

### **6.2. Inkompatibilnost**

AMOXIPLUS 1,2 g ne treba mješati sa proizvodima krvi, drugim proteinskim tečnostima kao što su proteinski hidrolizati, ili sa lipidnim emulzijama za intravensku primjenu.

Ako je AMOXIPLUS 1,2 g propisan zajedno sa aminoglikozidima, antibiotike ne treba mješati u špricu, pakovanju za intravensku tečnost ili priboru za davanje, jer može doći do smanjenja aktivnosti aminoglikozida.

AMOXIPLUS 1,2 g ne treba mješati sa rastvorima glukoze, dekstroze ili natrijum-bikarbonatnim rastvorima za injekciju.

### 6.3. Rok upotrebe

3 godine

Rekonstituisane bočice (za intravensku injekciju ili prije razblaženja za infuziju)

Rekonstituisani rastvor (1 bočica s 20 ml vode za injekcije Ph.Eur.) se treba primijeniti ili razblažiti odmah, u roku od 20 minuta.

Razrijeđen za intravensku infuziju

Dokazana hemijska i fizička stabilnost u primjeni je 2-3 sata na temperaturi od 25°C, ili 8 sati na temperaturi od 5°C. S mikrobiološke tačke gledišta, rekonstituisani i razblaženi rastvor (1 rekonstituirana bočica u najmanjoj zapremini od 100 ml rastvora za infuziju) se treba primijeniti odmah.

Intravenska infuzija amoksicilin/klavulanske kiseline može se dati u rasponu različitih intravenskih rastvora.

Zadovoljavajuće koncentracije antibiotika zadržale su se na 5°C i na sobnoj temperaturi (25°C) u preporučenim zapreminama navedenih rastvora za infuziju. Ukoliko se rekonstituišu i održavaju na sobnoj temperaturi (25°C), infuzije je potrebno dovršiti unutar vremena navedenih u sljedećoj tabeli:

Intravenska infuzija	Stabilnost na 25°C
voda za injekcije (Ph.Eur.)	3 sata
0,9% w/v intravenska infuzija natrijum-hlorida (9 mg/ml)	3 sata
injekcija 1959 rastvora natrijum-hlorida (Ringerov rastvor)	2 sata
intravenska infuzija rastvora natrijum-laktata (Ringer-Laktat: Hartmanov rastvor)	2 sata
intravenska infuzija 0,3% w/v kalijum-hlorida i 0,9% w/v natrijum-hlorida (3 mg/ml i 9 mg/ml)	2 sata

Za čuvanje na 5°C, rekonstituisani rastvor lijeka Amoxiplus za intravensku primjenu može se odložiti u prethodno ohlađene infuzijske vrećice koje sadrže ili vodu za injekcije (Ph. Eur.) ili natrijum-hlorid (BP) (0,9% w/v), koje se mogu čuvati i do 8 sati. Nakon toga, infuziju treba primijeniti odmah nakon postizanja sobne temperature.

Stabilnost rastvora lijeka Amoxiplus za intravensku primjenu zavisi od koncentracije. U slučaju da je potrebna upotreba više koncentrovanih rastvora, u skladu s tim je potrebno prilagoditi stabilnost.

Amoxiplus za intravensku primjenu je manje stabilan u infuzijama koje sadrže glukozu, dekstran ili bikarbonat. Rekonstituisani rastvor amoksicilina/klavulanske kiseline može se ubrizgati u sistem za infuziju u periodu od 3 do 4 min. Sav preostali rastvor antibiotika treba ukloniti.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage. Uslove čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Prozirna staklena bočica (Ph. Eur. tip III) s brombutil gumenim čepom i aluminijskom kapicom.

Pakovanje od 50 staklenih bočica.

### 6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Samo za jednokratnu primjenu. Preostali neupotrebljeni rastvor treba baciti. Rekonstituciju/razrjeđivanje treba pripremiti u aseptičnim uslovima. Prije primjene, pripremljeni rastvor treba vizuelno pregledati ima li vidljivih čestica. Smije se primijeniti samo bistar rastvor bez vidljivih čestica.

Uništava se u skladu sa važećim propisima.

#### Priprema rastvora za injekciju

Koristi se voda za injekcije. Sadržaj bočice lijeka AMOXIPLUS 1,2g se rastvori u 20 ml vode za injekcije čime se dobija približno 20,9 ml rastvora za pojedinačnu dozu. Prilikom rekonstitucije može se javiti prolazno ružičasto obojenje. Rekonstituisani rastvor je uglavnom bezbojan ili blago žut. Dobijeni rastvor se može primijeniti u roku od 20 minuta nakon rekonstitucije.

#### Priprema rastvora za infuziju

Bočice lijeka AMOXIPLUS 1,2g nisu pogodne za višekratno doziranje. Lijek AMOXIPLUS 1,2g se rekonstituiše kao što je navedeno gore (vidjeti Priprema rastvora za injekciju). Bez odlaganja dodati 100 ml tečnosti za infuziju u rekonstituisani rastvor pomoću "in-line"birete.

### **6.7. Režim izdavanja lijeka**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

### **7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište i mjesto proizvodnje)**

Antibiotice S.A.  
1 Valea Lupului  
Iasi 707410, Rumunija

#### **Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

SanMed d.o.o.  
Bulevar vojvode Stepe Stepanovića 175a, PR-7  
78000 Banja Luka, Bosna i Hercegovina

### **8. DATUM I BROJ RJEŠENJA**

AMOXIPLUS 1,2 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 50 bočica:  
04-07.3-2-4432/24 od 22.10.2024. godine

Datum revizije teksta:  
22.10.2024. godine