

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

CLAVIUS 875 mg + 125 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 875 mg amoksicilina u obliku amoksicilin trihidrata i 125 mg klavulanske kiseline, u obliku kalijevog klavulanata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela, ovalna filmom obložena tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Clavius 875 mg + 125 mg filmom obložene tablete namijenjene su za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1):

- akutnog bakterijskog sinusitisa (odgovarajuće dijagnosticiranog)
- akutne upale srednjeg uha
- akutnih egzacerbacija kroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticiranih)
- izvanbolnički stečene upale pluća
- cistitisa
- pijelonefritisa
- infekcija kože ili mekog tkiva, posebice celulitisa, ugriza životinja, teškog zubnog apscesa sa širećim celulitisom
- infekcija kostiju i zglobova, posebice osteomijelitisa

Potrebo je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doze su izražene kao sadržaj amoksicilina i klavulanske kiseline osim kada su doze navedene kao zasebne komponente.

Za odabir doze Claviusa za liječenje pojedinačne infekcije treba uzeti u obzir:

- očekivane patogene i njihovu vjerojatnu osjetljivost na antibakterijske agense (vidjeti dio 4.4)
- težinu i mjesto infekcije
- dob, težinu i bubrežnu funkciju bolesnika, kao što je prikazano ispod.

Prema potrebi treba razmotriti i upotrebu drugih doza amoksicilina i klavulanske kiseline (npr. onih koji osiguravaju više doze amoksicilina i/ili druge omjere amoksicilina u odnosu na klavulansku kiselinu) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Za odrasle i djecu ≥ 40 kg tjelesne težine ovaj oblik Claviusa osigurava ukupnu dnevnu dozu od 1750 mg amoksicilina i 250 mg klavulanske kiseline ako se dozira dva puta dnevno te 2625 mg amoksicilina i 375 mg klavulanske kiseline ako se dozira tri puta dnevno, i kada se primjenjuje kako je preporučeno ispod.

Za djecu tjelesne težine < 40 kg ovaj oblik Claviusa osigurava najveću ukupnu dnevnu dozu od 1000-2800 mg amoksicilina i 143-400 mg klavulanske kiseline, kada se primjenjuje kao što je niže preporučeno.

Trajanje liječenja treba odrediti prema odgovoru bolesnika na liječenje. Neke infekcije (npr. osteomijelitis) zahtijevaju dulji period liječenja. Liječenje ne bi trebalo trajati dulje od 14 dana bez ponovnog liječničkog pregleda (vidjeti dio 4.4 koji se odnosi na produljenu terapiju).

Odrasli i djeca ≥ 40 kg

Preporučene doze:

- standardna doza (za sve indikacije): 875 mg + 125 mg dva puta dnevno;
- više doze - (posebno kod infekcija kao što su upale srednjeg uha, sinusitis, infekcije donjeg dišnog sustava i infekcije mokraćnog sustava): 875 mg + 125 mg tri puta dnevno.

Djeca tjelesne mase od 25 kg do 40 kg

Preporučene doze:

- 25 mg + 3.6 mg/kg/dnevno do 45 mg + 6.4 mg/kg/dnevno koje se daju razdijeljeno u dvije odvojene doze;
- do 70 mg + 10 mg/kg/dnevno koje se daju razdijeljeno u dvije odvojene doze mogu se razmotriti za neke infekcije (kao što su upale srednjeg uha, sinusitis i infekcije donjeg dišnog sustava).

Budući da se tableta ne može podijeliti, djeca lakša od 25 kg ne smiju koristiti Clavius tablete.

Tablica u nastavku prikazuje primljenu dozu (mg/kg tjelesne mase) u djece težine od 25 do 40 kg nakon primjene jedne odnosno dvije Clavius 875 mg + 125 mg filmom obložene tablete:

Tjelesna masa (kg)	Primljena doza (mg/kg) nakon 1 Clavius 875 mg + 125 mg filmom obložene tablete	Primljena dnevna doza (mg/kg) nakon 2 Clavius 875 mg + 125 mg filmom obložene tablete na dan
40 kg	21.9 mg + 3.1 mg/kg	43.8 mg + 6.2 mg/kg
35 kg	25.0 mg + 3.6 mg/kg	50.0 mg + 7.2 mg/kg
30 kg	29.2 mg + 4.2 mg/kg	58.4 mg + 8.4 mg/kg
25 kg	35.0 mg + 5.0 mg/kg	70 mg + 10 mg/kg

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s klirensom kreatinina (CrCl) većim od 30 ml/min nije potrebna prilagodba doze.

U bolesnika s klirensom kreatinina (CrCl) manjim od 30 ml/min nije preporučena upotreba Clavius 875 mg + 125 mg filmom obloženih tableta s obzirom da nisu dostupne preporuke za prilagodbu doze.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Clavius u ovih bolesnika treba dozirati uz oprez te u pravilnim razmacima pratiti jetrenu funkciju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Način primjene

Clavius se primjenjuje oralno.

Lijek treba uzeti na početku obroka kako bi se smanjila moguća gastrointestinalna netolerancija i optimizirala apsorpcija amoksicilina i klavulanske kiseline.

Liječenje se može započeti parenteralno prema Sažetku opisa svojstava lijeka za amoksicilin i klavulansku kiselinu u obliku injekcije, i nastaviti oralnim oblikom.

4.3. Kontraindikacije

Clavius 875 mg + 125 mg filmom obložene tablete kontraindicirane su u slučaju:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar, penicilin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- zabilježene snažne neposredne reakcije preosjetljivosti u anamnezi (npr. anafilaksija) na druge beta-laktame (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam).
- žutice ili oštećenja jetre uzrokovanog amoksicilinom i klavulanskom kiselinom u anamnezi (vidjeti dio 4.8)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije uvođenja terapije amoksicilinom i klavulanskom kiselinom, treba pažljivo ispitati postojanje prijašnjih reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge beta-laktamske antibiotike (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

U bolesnika liječenih penicilinom prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne reakcije i teške kožne nuspojave) koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod.

Veća je vjerojatnost da će se ove reakcije pojaviti u osoba s anamnezom preosjetljivosti na penicilin te u pojedinaca s atopijom. Ukoliko dođe do alergijske reakcije, mora se prekinuti liječenje amoksicilinom i klavulanskom kiselinom te uvesti odgovarajuće zamjensko liječenje.

Ukoliko je dokazano da je infekcija uzrokovana mikroorganizmima osjetljivim na amoksicilin, treba razmotriti zamjenu amoksicilina i klavulanske kiseline amoksicilinom u skladu sa službenim smjernicama.

Clavius tablete nisu prikladne za upotrebu u slučajevima kad postoji visoki rizik da pretpostavljeni patogeni imaju rezistenciju na beta-laktamske antibiotike koja nije posredovana beta-laktamazama osjetljivim na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Clavius

tablete ne bi se smjele koristiti za liječenje infekcije uzrokovane *S. pneumoniae* rezistentne na penicilin.

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili u onih koji primaju visoke doze može doći do konvulzija (vidjeti dio 4.8).

Treba izbjegavati amoksicilin i klavulansku kiselinu ukoliko se sumnja na infektivnu mononukleozu s obzirom da se pojava morbiliformnog osipa povezuje s tim stanjem nakon upotrebe amoksicilina.

Istovremena primjena alopurinola tijekom liječenja amoksicilinom može povećati vjerojatnost pojave alergijskih kožnih reakcija.

Produljena primjena može povremeno dovesti do pretjeranog rasta neosjetljivih mikroorganizama.

Pojava generaliziranog eritema praćenog groznicom i pustulama na početku liječenja može biti simptom akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti dio 4.8). Ova reakcija zahtijeva prestanak liječenja Claviusom te kontraindicira bilo kakvu daljnju primjenu amoksicilina.

Amoksicilin i klavulansku kiselinu treba oprezno koristiti u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.8).

Štetni događaji povezani s jetrom zabilježeni su pretežno u muškaraca i starijih bolesnika te mogu biti povezani s produljenim liječenjem. Vrlo rijetko su zabilježeni u djece. U svim skupinama, znakovi i simptomi obično se pojave tijekom ili kratko nakon prestanka liječenja, ali u nekim slučajevima se ne mogu vidjeti sve do nekoliko tjedana nakon prekida terapije. Uglavnom su reverzibilni. Štetni događaji povezani s jetrom mogu biti ozbiljni, i u jako rijetkim slučajevima zabilježeni su smrtni ishodi. Oni su se gotovo uvijek događali u bolesnika s ozbiljnom primarnom bolesti ili onih koji su istovremeno uzimali lijekove koji imaju mogući utjecaj na jetru (vidjeti dio 4.8).

Kolitis povezan s primjenom antibiotika zabilježen je uz skoro sve antibiotike, uključujući amoksicilin, te može biti u rasponu od blagog do po život opasnog (vidjeti dio 4.8). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika s proljevom koji se javlja tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ukoliko dođe do kolitisa povezanog s antibiotikom, treba odmah prekinuti primjenu Claviusa, posavjetovati se s liječnikom te uvesti prikladnu terapiju. Antiperistaltici su u ovom slučaju kontraindicirani.

Tijekom duljeg liječenja preporuča se periodička kontrola funkcija organskih sustava, uključujući funkciju bubrega, jetre te hematopoetsku funkciju.

Produljenje protrombinskog vremena rijetko je zabilježeno u bolesnika koji su primali amoksicilin i klavulansku kiselinu. Pri istovremenoj primjeni antikoagulansa treba provoditi odgovarajuće praćenje. Da bi se održala željena razina antikoagulacije, može biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, dozu treba prilagoditi prema stupnju oštećenja (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika sa smanjenim izlučivanjem mokraće vrlo rijetko je zabilježena kristalurija, pretežno kod parenteralne terapije. Tijekom primjene visokih doza amoksicilina savjetuje se održavanje odgovarajućeg unosa tekućine te izlučivanja mokraće kako bi se smanjila mogućnost pojave kristalurije izazvane amoksicilinom. U bolesnika s urinarnim kateterom, treba redovito provjeravati prohodnost (vidjeti dio 4.9).

Tijekom liječenja amoksicilinom, prilikom provjere prisutnosti glukoze u urinu treba koristiti enzimatsku metodu glukoza-oksidaze zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata prilikom primjene neenzimatskih metoda.

S obzirom na prisutnost klavulanske kiseline u Claviusu, koja može uzrokovati nespecifično vezanje IgG-a i albumina za membrane eritrocita, Coombsov test može biti lažno pozitivan.

Zabilježeni su pozitivni rezultati Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testova u bolesnika koji su primali amoksicilin i klavulansku kiselinu, a kod kojih se kasnije otkrilo da nisu imali *Aspergillus* infekciju. Zabilježene su križne reakcije polisaharidima koji ne potječu od roda *Aspergillus* i polifuranoza u Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testovima. Stoga se pozitivni rezultati testova u bolesnika koji primaju amoksicilin i klavulansku kiselinu trebaju tumačiti s oprezom te potvrditi drugim dijagnostičkim metodama.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici široko se primjenjuju u praksi bez zabilježenih slučajeva interakcije. Međutim, u literaturi postoje slučajevi s povišenim INR (international normalized ratio) u bolesnika koji su na terapiji acenokumarolom ili varfarinom i kojima je propisano liječenje amoksicilinom. Ukoliko je istovremena primjena nužna, treba pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili INR prilikom uvođenja ili ukidanja amoksicilina. Osim toga, možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata, pri tome dovodeći do potencijalnog povećanja toksičnosti.

Probenecid

Ne preporučuje se istovremena primjena probenecida. Probenecid smanjuje sekreciju amoksicilina putem bubrežnih tubula. Istovremena primjena probenecida može dovesti do povišenih i produljenih razina amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

Mikofenolat mofetil

U pacijenata koji primaju mikofenolat mofetil, zabilježeno je otprilike 50%-tno smanjenje pred-dozne koncentracije aktivnog metabolita mikofenolne kiseline, nakon početka oralne primjene amoksicilina i klavulanske kiseline. Promjena u pred-doznoj koncentraciji ne mora nužno predstavljati promjene u cjelokupnoj izloženosti mikofenolnoj kiselini. Stoga promjena doze mikofenolat mofetila obično nije potrebna ako nema kliničkih dokaza disfunkcije presađenih organa. Međutim, bolesnik treba biti pod kliničkim nadzorom tijekom kombiniranog liječenja i nedugo nakon primjene antibiotika.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Ograničeni podaci o upotrebi amoksicilina i klavulanske kiseline tijekom trudnoće u ljudi ne upućuju na povećan rizik od kongenitalnih malformacija. U jednom ispitivanju provedenom na ženama koje su imale prsnuće plodovih ovoja prije termina zabilježeno je da profilaktička upotreba amoksicilina i klavulanske kiseline može biti povezana s povišenim rizikom od nekrotizirajućeg enterokolitisa u novorođenčadi. Treba izbjegavati primjenu tijekom trudnoće, osim u slučajevima kada liječnik smatra da je liječenje neophodno.

Dojenje

Objekte se djelatne tvari izlučuju u majčino mlijeko (nisu poznati učinci klavulanske kiseline na dojenče). Posljedično, mogući su proljev i gljivična infekcija mukoznih membrana u dojenčeta, tako da će možda biti potrebno prekinuti dojenje.

Amoksicilin i klavulansku kiselinu smije se primjenjivati tijekom dojenja tek nakon procjene liječnika o omjeru koristi i rizika.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, mogu se pojaviti neželjeni učinci (npr. alergijske reakcije, omaglica, konvulzije), koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8. Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave su proljev, mučnina i povraćanje.

Nuspojave zabilježene uz primjenu amoksicilina i klavulanske kiseline proizlaze iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja. Klasificirane su prema organskim sustavima, i dalje u tekstu su navedene prema učestalosti kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije

Često: mukokutana kandidijaza.

Nepoznato: pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju), trombocitopenija.

Nepoznato: reverzibilna agranulocitoza, hemolitička anemija, produljeno vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji imunološkog sustava (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)

Nepoznato: angioneurotski edem, anafilaksija, sindrom sličan serumskoj bolesti, hipersenzitivni vaskulitis.

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: omaglica, glavobolja.

Nepoznato: reverzibilna hiperaktivnost, konvulzije (vidjeti dio 4.4), aseptički meningitis.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: proljev.

Često: mučnina (češće povezana s visokim oralnim dozama; ako se poremećaji probavnog sustava uoče moguće ih je umanjiti uzimanjem Clavius tableta na početku obroka), povraćanje.

Manje često: indigestija.

Nepoznato: kolitis povezan s primjenom antibiotika (uključujući pseudomembranozni i hemoragični kolitis, vidjeti dio 4.4), crni dlakavi jezik.

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: povišenje vrijednosti jetrenih enzima AST i/ili ALT (umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a zabilježeno je u bolesnika koji su liječeni beta-laktamskim antibioticima, ali njihov značaj je nepoznat).

Nepoznato: hepatitis, kolestatska žutica (slučajevi hepatitisa i kolestatske žutice zabilježeni su s drugim penicilinima i cefalosporinima, vidjeti dio 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Ako se pojavi bilo koja reakcija hipersenzitivnog dermatitisa, treba prestati s liječenjem (vidjeti dio 4.4).

Manje često: kožni osip, pruritus, urtikarija.

Rijetko: multififormni eritem.

Nepoznato: Steven-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozni ekfolijativni dermatitis, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) (vidjeti dio 4.3), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS).

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: intersticijski nefritis, kristalurija (vidjeti dio 4.9).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi predoziranja

Mogu se javiti gastrointestinalni simptomi i poremećaji ravnoteže tekućine i elektrolita. Zabilježena je amoksicilinom izazvana kristalurija, koja u nekim slučajevima može izazvati zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili onih koji primaju visoke doze može doći do konvulzija.

Zabilježeno je da se amoksicilin precipitira u urinarnim kateterima, pogotovo nakon intravenske primjene visokih doza. Zbog toga treba redovito provjeravati njihovu prohodnost (vidjeti dio 4.4).

Liječenje intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi mogu se liječiti simptomatski, pri tome pazeći na ravnotežu tekućine i elektrolita.

Amoksicilin i klavulanska kiselina mogu se iz cirkulacije odstraniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, kombinacije penicilina, uključujući inhibitore beta-laktamaza; ATK oznaka: J01CR02.

Mehanizam djelovanja

Amoksisilin je polusintetski penicilin (beta-laktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (često se odnosi na penicilin – vezujuće proteine, eng. *penicillin-binding proteins*, PBP) u putu biosinteze bakterijskog peptidoglikana, sastavnog dijela stanične stijenke bakterija. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do slabljenja stanične stijenke, nakon čega uglavnom slijedi raspad i smrt stanice.

Amoksisilin je podložan razgradnji beta-laktamazama koje proizvode rezistentne bakterije, tako da spektar djelotvornosti amoksicilina ne uključuje organizme koji proizvode ove enzime.

Klavulanska kiselina je beta-laktam, po strukturi sličan penicilinima. Inaktivira neke beta-laktamaze čime sprječava inaktivaciju amoksicilina. Sama klavulanska kiselina ne posjeduje klinički značajan antibakterijski učinak.

PK/PD parametar

Smatra se da je vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije ($T > MIC$) najznačajnija odrednica djelotvornosti amoksicilina.

Mehanizmi rezistencije

Dva su glavna mehanizma rezistencije na amoksisilin i klavulansku kiselinu:

- Inaktivacija onim bakterijskim beta-laktamazama koje ne podliježu inhibiciji klavulanskom kiselinom, uključujući razrede B, C i D.
- Promjena u PBP-ima koja dovodi do smanjenja afiniteta antibiotika.

Nepropusnost bakterija ili mehanizam izbacivanja lijeka pomoću efluks pumpe mogu uzrokovati ili doprinijeti bakterijskoj rezistenciji, pogotovo kod Gram-negativnih bakterija.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) amoksicilina i klavulanske kiseline određene su od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (EUCAST od engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Mikroorganizam	Granične vrijednosti osjetljivosti ($\mu\text{g/ml}$)		
	Osjetljiv	Srednje osjetljiv	Otporan
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Streptococcus 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> ³	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0.5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8

Gram-negativni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-pozitivni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Granične vrijednosti nevezane za vrste ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Zabilježene vrijednosti se odnose na koncentraciju amoksicilina. Određena koncentracija klavulanske kiseline u svrhu ispitivanja osjetljivosti je 2 mg/l.

² Zabilježene vrijednosti su koncentracije oksacilina.

³ Granične vrijednosti u tablici zasnivaju se na graničnim vrijednostima ampicilina.

⁴ Granična vrijednost rezistencije od R>8 mg/l osigurava da su svi izolati s mehanizmima rezistencije zabilježeni kao rezistentni.

⁵ Granične vrijednosti u tablici zasnivaju se na graničnim vrijednostima za benzilpenicilin.

Učestalost otpornosti za navedene vrste varira geografski i u vremenu te su poželjne lokalne informacije o otpornosti, posebno u liječenju ozbiljnih infekcija. Prema potrebi treba potražiti mišljenje stručnjaka kada je lokalna učestalost otpornosti tolika da je korist agensa za neke tipove infekcija upitna.

Uobičajeno osjetljive vrste

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (osjetljiv na meticilin)[#]

Streptococcus agalacticae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes i ostali beta-hemolitički streptokoki

Streptococcus viridans skupina

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaerobni mikroorganizmi

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Vrste čija stečena otpornost može biti problematična

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

*Enterococcus faecium**

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Prirodno otporni organizmi
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Ostali mikroorganizmi</u> <i>Clamydophila pneumoniae</i> <i>Clamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
* Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma otpornosti. # Svi stafilokoki otporni na meticilin otporni su na amoksicilin i klavulansku kiselinu. ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> koji su otporni na penicilin ne bi trebali biti liječeni amoksicilinom i klavulanskom kiselinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). ² Sojevi sa smanjenom osjetljivošću zabilježeni su u nekim zemljama EU s učestalošću većom od 10%.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Amoksicilin i klavulanska kiselina potpuno se otapaju u vodenoj otopini pri fiziološkom pH. Obje komponente se brzo i dobro apsorbiraju nakon oralne primjene. Apsorpcija je optimalna ako se tableta uzme na početku obroka. Bioraspoloživost amoksicilina i klavulanske kiseline je oko 70% nakon oralne primjene. Profil plazmatskih koncentracija je sličan za obje komponente i vrijeme postizanja maksimalnih plazmatskih koncentracija (T_{max}) u oba slučaja je oko jedan sat.

Ispod su prikazani farmakokinetički rezultati ispitivanja u kojemu su amoksicilin i klavulanska kiselina (tablete od 875 mg + 125 mg davane dva puta dnevno) primjenjivani na skupini zdravih dobrovoljaca natašte.

Srednji (\pm SD) farmakokinetički parametri					
Primijenjena djelatna tvar	Doza (mg)	C _{max} (μ g/ml)	T _{max} * (h)	AUC(0-24h) (μ g.h/ml)	T1/2 (h)
Amoksicilin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11.64 \pm 2.78	1.50 (1.0-2.5)	53.52 \pm 12.31	1.19 \pm 0.21
Klavulanska kiselina					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2.18 \pm 0.99	1.25 (1.0-2.0)	10.16 \pm 3.04	0.96 \pm 0.12
AMX – amoksicilin, CA – klavulanska kiselina * Medijan (raspon)					

Koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu postignute kombinacijom djelatnih tvari jednake su onima postignutima nakon oralne primjene zasebnih ekvivalentnih doza amoksicilina i klavulanske kiseline.

Distribucija

Od ukupnog sadržaja u plazmi na bjelančevine se veže približno 25% klavulanske kiseline i 18% amoksicilina. Pravidni volumen distribucije je oko 0.3-0.4 l/kg za amoksicilin i oko 0.2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primjene, amoksicilin i klavulanska kiselina mogu se otkriti u žučnom mjehuru, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu, sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, žuči i gnoju. Amoksicilin nedovoljno prelazi u cerebrospinalnu tekućinu.

Na temelju ispitivanja provedenih na životinjama, nema dokaza o značajnom zadržavanju tvari u tkivu koje potječu od obje komponente lijeka. Amoksicilin se poput većine ostalih penicilina može pronaći u majčinom mlijeku. Klavulanska kiselina se, u tragovima, može također pronaći u majčinom mlijeku (vidjeti dio 4.6).

I amoksicilin i klavulanska kiselina prolaze kroz placentalnu barijeru (vidjeti dio 4.6).

Biotransformacija

Amoksicilin se djelomično izlučuje urinom kao neaktivna peniciloična kiselina u količinama ekvivalentnim 10-25% početne doze. Klavulanska kiselina se u ljudi opsežno metabolizira te izlučuje urinom i fecesom te kao ugljični dioksid u izdahnutom zraku.

Eliminacija

Glavni put izlučivanja amoksicilina je putem bubrega, dok se klavulanska kiselina izlučuje i bubrezima i drugim mehanizmima.

Amoksicilin i klavulanska kiselina imaju prosječno poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) od približno jedan sat, i srednji ukupni klirens od 25 l/h u zdravih ispitanika. Približno 60-70% amoksicilina i približno 40-65% klavulanske kiseline izlučuje se u nepromijenjenom obliku urinom tijekom prvih 6 h nakon primjene jednokratne doze amoksicilina i klavulanske kiseline od 250 mg/125 mg ili 500 mg/125 mg. U različitim je ispitivanjima dokazano da se urinom izluči 50-85% amoksicilina i 27-60% klavulanske kiseline tijekom perioda od 24 sata. Najveći dio klavulanske kiseline izluči se tijekom prva 2 sata nakon primjene.

Istovremena primjena probenecida usporava izlučivanje amoksicilina, ali ne odgađa izlučivanje klavulanske kiseline putem bubrega (vidjeti dio 4.5).

Dob

Poluvrijeme eliminacije amoksicilina slično je u djece u dobi od oko 3 mjeseca do 2 godine te u starije djece i odraslih. U novorođenčadi (uključujući prijevremeno rođenu djecu) učestalost primjene ne bi smjela biti veća od dva puta dnevno tijekom prvog tjedna života zbog nedovoljno razvijenog mehanizma bubrežne eliminacije. U starijih je osoba, zbog veće vjerojatnosti smanjene funkcije bubrega, potrebno pažljivo odabrati dozu, te je korisno i kontrolirati funkciju bubrega.

Spol

Nakon oralne primjene amoksicilina i klavulanske kiseline u zdravih muškaraca i žena, spol nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku amoksicilina niti klavulanske kiseline.

Oštećenje bubrega

Ukupni serumski klirens amoksicilina i klavulanske kiseline smanjuje se proporcionalno sa smanjenjem funkcije bubrega. Smanjenje klirensa lijeka izraženije je kod amoksicilina nego kod klavulanske kiseline, jer se veći udio amoksicilina izlučuje putem bubrega. Doze u bolesnika s oštećenjem bubrega moraju se stoga prilagoditi tako da se spriječi neželjeno nakupljanje amoksicilina te da se istovremeno održava primjerena razina klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

Bolesnicima s oštećenjem jetre potrebno je lijek dozirati s oprezom, a funkciju jetre potrebno je redovito kontrolirati.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju opasnost za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i toksičnog učinka na reprodukciju.

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na psima rezultiralo je nadraženošću želuca, povraćanjem te promjenom boje jezika.

Ispitivanja karcinogenosti nisu provedena za Clavius ili njegove komponente.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

- celuloza, mikrokristalična
- natrijev škroboglikolat
- silicijev dioksid, koloidni bezvodni
- magnezijev stearat

Ovojnica

- hipromeloza
- titanijev dioksid (E171)
- makrogol
- dimetikon

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

12 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-437884415

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

21.11.2014./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Studen, 2018.