

## 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, dimenzije 21x10 mm.

### 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

Potrebno 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 lijeka Clavius 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 oblika i 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  $\geq 40$  kg tjelesne težine ovaj oblik lijeka Clavius 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 lijeka Clavius 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 $\geq 40$ 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 $< 40$ kg

Preporučene doze:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dnevno do 45 mg/6,4 mg/kg/dnevno koje se daju podijeljeno u dvije odvojene doze;
- do 70 mg/10 mg/kg/dnevno koje se daju podijeljeno 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 težine u djece težine od 25 do 40 kg nakon primjene jedne tablete 875 mg/125 mg

Tjelesna težina (kg)	40	35	30	25	Preporučena pojedinačna doza [mg/kg tjelesne težine] (vidjeti iznad)
Amoksicilin [mg/kg tjelesne težine] po pojedinačnoj dozi (1 filmom obložena tableta)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (do 35)

Klavulanska kiselina [mg/kg tjelesne težine] po pojedinačnoj dozi (1 filmom obložena tableta)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (do 5)

Djeca lakša od 25 kg trebaju se liječiti amoksicilin/klavulanskom kiselinom u obliku suspenzije.

#### *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

Kroz usta.

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

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

### **4.3. Kontraindikacije**

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

- preosjetljivosti na djelatne tvari, peniciline ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- zabilježene teške 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 zabilježeni su slučajevi ozbiljnih, a ponekad i fatalnih reakcija preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne reakcije i teške kožne nuspojave). 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 prijelaz s liječenja amoksicilinom i klavulanskom kiselinom na amoksicilin 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.

Istodobna 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 lijekom Clavius 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 populacijama, 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 završetka liječenja. Uglavnom su reverzibilni. Štetni događaji povezani s jetrom mogu biti ozbiljni, i u iznimno 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 moguću utjecaj na jetru (vidjeti dio 4.8).

Kolitis povezan s primjenom antibiotika zabilježen je kod gotovo svih antibiotika, 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 lijeka Clavius, posavjetovati se s liječnikom te uvesti prikladnu terapiju. Antiperistaltici su u ovom slučaju kontraindicirani.

Tijekom duljeg liječenja preporuča se periodička procjena 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 istodobnoj primjeni antikoagulansa treba provoditi odgovarajuće praćenje. Da bi se održalo željeni stupanj 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 treba primijeniti enzimsku metodu glukoza-oksidade za ispitivanje prisustva glukoze u urinu zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata prilikom primjene neenzimskih metoda.

S obzirom na prisutnost klavulanske kiseline u lijeku Clavius, 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 je naknadno dokazano da nemaju *Aspergillus* infekciju. Zabilježene su križne reakcije polisaharida 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 drugom dijagnostičkom metodom .

#### **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, uzrokujući pri tome moguće povećanje toksičnosti. Probenecid

Ne preporučuje se istovremena primjena probenecida. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istodobna primjena probenecida može dovesti do povišenih i produljenih razina amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

#### Mofetilmikofenolat

Nakon početka oralne primjene amoksicilina i klavulanske kiseline u bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat prijavljeno je 50%-tno smanjenje koncentracije aktivnog metabolita mikofenolne kiseline (MPA) izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze mofetilmikofenolata.. Promjena razine izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze ne mora biti točan pokazatelj promjene u ukupnoj izloženosti mikofenolnoj kiselini. Stoga u odsutnosti kliničkih dokaza disfunkcije presatka promjena doze mofetilmikofenolata obično nije potrebna. 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

Obje 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 sa 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).

<b>Organski sustav</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	Često	Mukokutana kandidijaza
	Nepoznato	Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	Rijetko	Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)
		Trombocitopenija
	Nepoznato	Reverzibilna agranulocitoza
		Hemolitička anemija
<b>Poremećaji imunološkog sustava<sup>10</sup></b>	Nepoznato	Angioneurotski edem
		Anafilaksija
		Sindrom sličan serumskoj bolesti
		Hipersenzitivni vaskulitis
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Manje često	Omaglica
		Glavobolja
	Nepoznato	Reverzibilna hiperaktivnost
		Konvulzije <sup>2</sup>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Vrlo često	Proljev
	Često	Mučnina <sup>3</sup>
		Povraćanje
	Manje često	Indigestija

	Nepoznato	Antibiotikom izazvan kolitis <sup>4</sup> Crni dlakavi jezik
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Manje često	Povišenje vrijednosti AST i/ili ALT <sup>5</sup>
	Nepoznato	Hepatitis <sup>6</sup>
		Kolestatska žutica <sup>6</sup>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva<sup>7</sup></b>	Manje često	Osip kože
		Pruritus
		Urtikarija
	Rijetko	Erythema multiforme
	Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom
		Toksična epidermalna nekroliza
		Bulozni eksfolijativni dermatitis
		Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) <sup>9</sup>
		Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
	<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Nepoznato
Kristalurija <sup>8</sup>		

1 Vidjeti dio 4.4.

2 Vidjeti dio 4.4.

3 Mučnina je češće povezana s visokim peroralnim dozama. Očiti poremećaji probavnog sustava mogu se smanjiti uzimanjem lijeka Clavius na početku jela.

4 Uključuje pseudomembranozni kolitis i hemoragijski kolitis (vidjeti dio 4.4.)

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

6 Ovi slučajevi su zabilježeni s drugim penicilinima i cefalosporinima (vidjeti dio 4.4.)

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

8 Vidjeti dio 4.9.

9 Vidjeti dio 4.3.

10 Vidjeti dio 4.4.



#### 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 kristaluriya, 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

Amoksicilin 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 stjenke bakterija. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do slabljenja stanične stjenke, nakon čega uglavnom slijedi raspad i smrt stanice.

Amoksicilin 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 ima slab klinički koristan antibakterijski učinak.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

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

#### Mehanizmi rezistencije

Dva su glavna mehanizma rezistencije na amoksicilin i klavulansku kiselinu:

- Inaktivacija onim bakterijskim beta-laktamazama koje ne podliježu inhibiciji klavulanskom kiselinom, uključujući razrede B, C i D.
- Promjena u penicilin-vezujućim proteinima (PBP-ima) koja dovodi do smanjenja afiniteta antibiotika za ciljna mjesta.

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

#### Prijelomne točke

Prijelomne točke minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) amoksicilina i klavulanske kiseline određene su od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST od engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Mikroorganizam	Prijelomna točka osjetljivosti (µg/ml)		
	Osjetljiv	Srednje osjetljiv	Otporan
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Streptococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Koagulaza-negativni stafilokoki <sup>2</sup>	≤ 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
Prijelomne točke nevezane za vrste <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

<sup>1</sup> Zabilježene vrijednosti se odnose na koncentraciju amoksicilina. Određena je fiksna koncentracija klavulanske kiseline u svrhu ispitivanja osjetljivosti, koja iznosi 2 mg/l.

<sup>2</sup> Zabilježene vrijednosti su koncentracije oksacilina.

<sup>3</sup> Vrijednosti prijelomnih točaka u tablici zasnivaju se na prijelomnim točkama za ampicilin.

<sup>4</sup> Prijelomna točka otpornosti od R>8 mg/l osigurava da su svi izolati s mehanizmima otpornosti zabilježeni kao otporni.

<sup>5</sup> Vrijednosti prijelomnih točaka u tablici zasnivaju se na prijelomnim točkama 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)<sup>#</sup>

*Streptococcus agalacticae*  
*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>  
*Streptococcus pyogenes* i ostali beta-hemolitički streptokoki  
*Streptococcus viridans* skupina

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

*Capnocytophaga* spp.  
*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pasteurella multocida*

Anaerobni mikroorganizmi

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

**Vrste za koje stečena otpornost može biti problem**

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

*Enterococcus faecium*\*

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

*Escherichia coli*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*

**Prirodno otporni organizmi**

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

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

Ostali mikroorganizmi

*Clamydophila pneumoniae*  
*Clamydophila psittaci*  
*Coxiella burnetti*  
*Mycoplasma pneumoniae*

\* Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma otpornosti.

# Svi stafilokoki otporni na meticilin otporni su na amoksisicilin i klavulansku kiselinu.

<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae* koji su otporni na penicilin ne bi trebali biti liječeni amoksisicilinom i klavulanskom kiselinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

<sup>2</sup> 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)	Cmax ( $\mu$ g/ml)	Tmax* (h)	AUC(0-24h) ( $\mu$ 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 bjelancevine se veže približno 25% klavulanske kiseline i 18% amoksicilina. Prividni 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 se adekvatno ne distribuira 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 bubrežima 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 kao i za stariju djecu i odrasle. 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. Stoga doziranje u bolesnika s oštećenjem bubrega mora spriječiti pretjerano nakupljanje amoksicilina uz održavanje dovoljne količine 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 ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i toksičnog učinka na reprodukciju.

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

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena za lijek 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**

Datum prvog odobrenja: 21.11.2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21.02.2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Veljača 2020.