

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Klavocin 500 mg + 100 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Klavocin 1000 mg + 200 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Klavocin 500 mg + 100 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju:

Jedna bočica sadrži 500 mg amoksicilina u obliku amoksicilinnatrija i 100 mg klavulanske kiseline u obliku kalijeveg klavulanata.

Klavocin 1000 mg + 200 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju:

Jedna bočica sadrži 1000 mg amoksicilina u obliku amoksicilinnatrija i 200 mg klavulanske kiseline u obliku kalijeveg klavulanata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju ili infuziju.

Bijeli do svijetložuti prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Klavocin je namijenjen za liječenje sljedećih infekcija kod odraslih i djece (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i 5.1.):

- Teške infekcije uha, nosa i grla (kao što su mastoiditis, peritonzilarnе infekcije, epiglottitis i sinusitis popraćen teškim sistemskim znakovima i simptomima)
- Akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticiranih)
- Izvanbolnički stečene upale pluća
- Cistitis
- Pijelonefritis
- Infekcije kože ili mekog tkiva, posebice celulitis, ugrizi životinja, teški zubni apscesi sa širećim celulitisom
- Infekcije kostiju i zglobova, posebice osteomijelitis
- Intraabdominalne infekcije
- Infekcije spolnih organa kod žena

Profilaksa infekcija povezanih s većim kirurškim zahvatima kod odraslih poput onih koji uključuju:

- Gastrointestinalni trakt
- Pelvičnu šupljinu
- Glavu i vrat
- Bilijarni trakt.

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

#### 4.2. Doziranje i način primjene

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

zasebne komponente.

Za odabir doze Klavocina 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 primjenu drugih doza i oblika Klavocina (npr. onih koje osiguravaju više doze amoksicilina i/ili druge omjere amoksicilina u odnosu na klavulansku kiselinu)\* (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Ovaj oblik Klavocina osigurava ukupnu dnevnu dozu od 3000 mg amoksicilina i 600 mg klavulanske kiseline ako se primjenjuje kako je preporučeno ispod. Ako se smatra da je potrebna viša dnevna doza amoksicilina, preporuča se odabir amoksicilina i klavulanske kiseline s drugim omjerom djelatnih tvari dostupnim na tržištu kako bi se izbjegla primjena nepotrebno visokih dnevnih doza klavulanske kiseline.

\*U RH su dostupni Klavocin bid 400 mg + 57 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju, Klavocin bid 875 mg + 125 mg filmom obložene tablete, Klavocin 500 mg + 100 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju te Klavocin 1000 mg + 200 mg prašak za otopinu za injekciju / infuziju.

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).

Treba obratiti pažnju na lokalne smjernice o odgovarajućoj učestalosti doziranja amoksicilina i klavulanske kiseline.

#### Odrasli i djeca $\geq$ 40 kg

Za liječenje infekcija koje su navedene u dijelu 4.1: 1000 mg + 200 mg svakih 8 sati.

Za kiruršku profilaksu	Za zahvate koji traju manje od sat vremena, pri uvođenju u anesteziju preporučene doze amoksicilina i klavulanske kiseline su: 1000 mg + 200 mg do 2000 mg + 200 mg (doze od 2000 mg + 200 mg mogu se dobiti primjenom drugog lijeka dostupnog na tržištu koji sadrži amoksicilin i klavulansku kiselinu u odgovarajućem omjeru, a namijenjen je za intravensku primjenu).  Za zahvate koji traju dulje od sat vremena, pri uvođenju u anesteziju, preporučene doze amoksicilina i klavulanske kiseline su: 1000 mg + 200 mg do 2000 mg + 200 mg do ukupno 3 doze od 1000 mg + 200 mg u 24 sata.  Jasni klinički znakovi infekcije pri operaciji zahtijevat će postoperativno uobičajeni ciklus liječenja intravenski ili peroralno.
------------------------	--

#### Djeca < 40 kg

Preporučene doze:

- *Djeca od navršениh 3 mjeseca i starija: 25 mg+5 mg po kg svakih 8 sati*
- *Djeca mlađa od 3 mjeseca ili lakša od 4 kg: 25 mg+5 mg po kg svakih 12 sati.*

#### Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze.

#### Oštećenje bubrega

Prilagodba doze temelji se na maksimalnoj preporučenoj količini amoksicilina.

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

*Odrasli i djeca  $\geq 40$  kg*

CrCl: 10-30 ml/min	Početna doza od 1000 mg+200 mg i potom 500 mg+100 mg dva puta dnevno
CrCl < 10 ml/min	Početna doza od 1000 mg+200 mg i potom 500 mg+100 mg svaka 24 sata
Hemodijaliza	Početna doza od 1000 mg+200 mg i potom 500 mg+100 mg svaka 24 sata te dodatno doza od 500 mg+100 mg na kraju dijalize (obzirom da su koncentracije i amoksicilina i klavulanske kiseline smanjene)

*Djeca < 40 kg*

CrCl: 10-30 ml/min	25 mg+5 mg po kg svakih 12 sati
CrCl < 10 ml/min	25 mg+5 mg po kg svaka 24 sata
Hemodijaliza	25 mg+5 mg po kg svaka 24 sata te dodatno doza od 12,5 mg+2,5 mg po kg na kraju dijalize (obzirom da su koncentracije i amoksicilina i klavulanske kiseline smanjene)

#### Oštećenje jetre

Treba dozirati uz oprez i pratiti jetrenu funkciju u pravilnim razmacima (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

#### Način primjene

Klavocin se primjenjuje intravenski.

Klavocin prašak za otopinu za injekciju/infuziju može se primijeniti bilo kao polagana intravenska injekcija tijekom perioda od do 4 minute direktno u venu ili putem intermitentne infuzije ili infuzije tijekom 30 do 40 minuta.

Klavocin nije prikladan za intramuskularnu primjenu.

Kod djece mlađe od 3 mjeseca, Klavocin se treba primijeniti isključivo putem infuzije.

Liječenje Klavocinom može se započeti intravenskim oblikom lijeka, a završiti peroralnim oblikom lijeka koji se smatra prikladnim za pojedinog bolesnika.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari i peniciline ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Postojanje snažne neposredne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksija) na ostale betalaktame (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.

Postojanje žutice/oštećenja jetre zbog primjene amoksicilina i klavulanske kiseline u anamnezi (vidjeti dio 4.8.).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Prije započinjanja terapije amoksicilinom i klavulanskom kiselinom treba pažljivo ispitati postojanje prijašnjih reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge betalaktame (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

U bolesnika koji se liječe penicilinima zabilježeni su slučajevi ozbiljnih, a ponekad i fatalnih reakcija preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne reakcije i teške kožne nuspojave). Reakcije preosjetljivosti mogu progredirati i do Kounisova sindroma, ozbiljne alergijske reakcije koja može dovesti do infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8.). Vjerojatnije je da će se takve reakcije pojaviti u osoba s anamnezom preosjetljivosti na penicilin i u atopičara. Ako dođe do alergijske reakcije, mora se prekinuti liječenje amoksicilinom i klavulanskom kiselinom i uvesti prikladno alternativno liječenje.

Prijavljeni su slučajevi sindroma enterokolitisa izazvanog lijekom (engl. drug-induced enterocolitis syndrome, DIES), prvenstveno u djece liječene amoksicilinom/klavulanskom kiselinom (vidjeti dio 4.8). DIES je alergijska reakcija čiji je glavni simptom dugotrajno povraćanje (1-4 sata nakon uzimanja 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 kada je dokazano da je infekcija izazvana mikroorganizmima osjetljivima na amoksicilin, treba razmotriti prijelaz s liječenja amoksicilinom i klavulanskom kiselinom na amoksicilin u skladu sa službenim smjernicama.

Klavocin prašak za otopinu za injekciju/infuziju možda neće biti prikladan za upotrebu kada postoji visok rizik da su pretpostavljeni patogeni rezistentni na betalaktame što nije posredovano betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. S obzirom da ne postoje specifični podaci za  $T > MIC$  i da su podaci s usporednim oralnim oblikom granični, Klavocin prašak za otopinu za injekciju/infuziju (bez dodatnog amoksicilina) se ne bi smio koristiti za liječenje *S. Pneumoniae* rezistentnog na penicilin.

Konvulzije se mogu pojaviti kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili onih koji primaju visoke doze (vidjeti dio 4.8.).

Amoksicilin i klavulanska kiselina bi se trebali izbjegavati ako se sumnja na infektivnu mononukleozu s obzirom da se pojava morbiliformnog osipa povezuje s tim stanjem nakon primjene amoksicilina.

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

Produljeno uzimanje može ponekad rezultirati porastom neosjetljivih mikroorganizama.

Pojava generaliziranog eritema praćenog povišenjem temperature povezanog s razvojem pustula na početku liječenja može biti simptom akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti dio 4.8.). Ova pojava zahtijeva prestanak liječenja Klavocinom i kontraindicira bilo kakvu daljnju primjenu amoksicilina.

Kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s dokazom oštećenja jetre (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 4.8.).

Događaji povezani s jetrom pretežno su zabilježeni u muškaraca i starijih bolesnika i mogu se povezati s produljenim liječenjem. Rijetko su zabilježeni kod djece. U svim populacijama znakovi i simptomi se obično pojavljuju tijekom ili kratko nakon prestanka liječenja, ali u nekim slučajevima ne postaju očitii do nekoliko tjedana nakon završetka liječenja. Uglavnom su reverzibilni. Događaji povezani s jetrom mogu biti teški, a u jako rijetkim slučajevima zapažen je smrtni ishod. To je uglavnom uvijek bio slučaj kod bolesnika s ozbiljnom osnovnom bolesti ili onih koji su istovremeno uzimali lijekove za koje je poznato da imaju mogući utjecaj na jetru (vidjeti dio 4.8.).

Kolitis povezan s primjenom antibiotika prijavljen je kod gotovo svih antibakterijskih agensa, uključujući amoksicilin, i može imati raspon težine od blagog do po život opasnog (vidjeti dio 4.8.). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu kod bolesnika s proljevom tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ako se pojavi kolitis povezan s primjenom antibiotika, treba odmah prekinuti liječenje Klavocinom, posavjetovati se s liječnikom i započeti prikladnu terapiju. U ovom slučaju kontraindicirani su antiperistaltici.

Tijekom duljeg liječenja preporuča se periodička procjena funkcija organskih sustava, uključujući bubrežnu, jetrenu i hematopoetsku funkciju.

Rijetko je zapaženo produženo protrombinsko vrijeme kod bolesnika koji primaju amoksicilin i

klavulansku kiselinu. Zbog toga treba provesti prikladno praćenje kod istodobne primjene antikoagulansa. Možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa kako bi se održao željeni stupanj antikoagulacije (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

U bolesnika s oštećenjem bubrega treba prilagoditi doziranje prema stupnju oštećenja (vidjeti dio 4.2.).

U bolesnika sa smanjenim izlučivanjem urina rijetko je zabilježena kristalurija (uključujući akutno oštećenje bubrega), pretežno kod parenteralne terapije. Tijekom primjene visokih doza amoksicilina treba održavati odgovarajući unos tekućine i izlučivanja mokraće kako bi se smanjila mogućnost nastupa amoksicilinom izazvane kristalurije. U bolesnika s urinarnim kateterom treba redovito provjeravati prohodnost (vidjeti dio 4.9.).

Tijekom liječenja amoksicilinom treba primijeniti enzimsku metodu glukoza-oksidaze za ispitivanje prisustva glukoze u urinu zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata prilikom primjene neenzimskih metoda.

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

Zabilježeni su pozitivni rezultati Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testova kod bolesnika koji uzimaju kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline, 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 kod bolesnika koji primaju amoksicilin i klavulansku kiselinu trebaju tumačiti s oprezom i potvrditi drugom dijagnostičkom metodom.

Klavocin 500 mg + 100 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju sadrži oko 31,45 mg (1,35 mmol) natrija po bočici.

Klavocin 1000 mg + 200 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju sadrži oko 62,9 mg (2,7 mmol) natrija po bočici. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

Klavocin 500 mg + 100 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju sadrži oko 19,65 mg (0,5 mmol) kalija po bočici.

Klavocin 1000 mg + 200 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju sadrži oko 39,3 mg (1,0 mmol) kalija po bočici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika s ograničenjem unosa kalija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici se široko primjenjuju u praksi bez zabilježenih interakcija. Međutim, postoje slučajevi u literaturi s povišenim INR-om (international normalised ratio) u bolesnika koji su na terapiji acenokumarolom ili varfarinom i kojima je propisana terapija amoksicilinom. Ako je nužna istodobna primjena, treba pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili INR uz dodavanje ili smanjivanje amoksicilina. Osim toga, možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

##### Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata, što može dovesti do povećanja toksičnosti.

##### Probenecid

Istodobna primjena probenecida se ne preporučuje. Probenecid smanjuje bubrežnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istodobna primjena probenecida može dovesti do povišenih i produljenih razina amoksicilina u krvi.

##### Mofetilmikofenolat

Nakon početka peroralnog uzimanja amoksicilina i klavulanske kiseline kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat prijavljeno je 50%-tno smanjenje koncentracije aktivnog metabolita mofetilmikofenolne

kiseline izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze lijeka. Promjena razine izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze lijeka 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, poman klinički nadzor mora biti proveden tijekom kombinacije i kratko nakon liječenja antibiotikom.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne utjecaje na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.). Ograničeni podaci o primjeni amoksicilina i klavulanske kiseline tijekom trudnoće u ljudi ne ukazuju na povišeni rizik od kongenitalnih malformacija. U jedinoj studiji provedenoj na ženama koje su imale prsnuce plodovih ovoja prije termina zapaženo je da profilaktička upotreba amoksicilina i klavulanske kiseline može biti povezana s povišenim rizikom razvoja nekrotizirajućeg enterokolitisa u novorođenčadi. Treba izbjegavati primjenu u trudnoći, osim u slučajevima kada liječnik smatra da je takvo liječenje neophodno.

##### Dojenje

Obje djelatne tvari se izlučuju u majčino mlijeko (nije poznat učinak klavulanske kiseline na dojenče). Posljednično, moguća je pojava proljeva i gljivične infekcija sluznica kod dojenčeta, zbog čega će možda biti potrebno prekinuti dojenje.

Amoksicilin i klavulanska kiselina trebali bi se primjenjivati tijekom dojenja samo nakon što nadležni liječnik procjeni omjera koristi i rizika.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ipak, mogu se javiti nuspojave (npr. alergijske reakcije, omaglica, konvulzije) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima (vidjeti dio 4.8.).

#### 4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave na lijek su proljev, mučnina i povraćanje.

U nastavku se navode nuspojave na lijek primijećene u kliničkim ispitivanjima amoksicilina i tijekom praćenja nakon njegova stavljanja u promet, prikazane prema MedDRA organskim sustavima.

Za klasifikaciju učestalosti nuspojava korištena je sljedeća terminologija:

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 (učestalost se ne može procijeniti iz raspoloživih podataka)

<b>Infekcije I infestacije</b>	
Mukokutana kandidijaza	Često
Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Rijetko
Trombocitopenija	Rijetko
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznato
Hemolitička anemija	Nepoznato

Produljeno vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme <sup>1</sup>	Nepoznato
<b><u>Poremećaji imunološkog sustava<sup>10</sup></u></b>	
Angioneurotski edem	Nepoznato
Anafilaksija	Nepoznato
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato
<b><u>Srčani poremećaji</u></b>	
Kounisov sindrom	Nepoznato
<b><u>Poremećaji živčanog sustava</u></b>	
Omaglica	Manje često
Glavobolja	Manje često
Konvulzije <sup>2</sup>	Nepoznato
Aseptični meningitis	Nepoznato
<b><u>Krvožilni poremećaji</u></b>	
Tromboflebitis <sup>3</sup>	Rijetko
<b><u>Poremećaji probavnog sustava</u></b>	
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
<b><u>Poremećaji jetre i žuči</u></b>	
Povišenje vrijednosti AST i/ili ALT <sup>5</sup>	Manje često
Hepatitis <sup>6</sup>	Nepoznato
Kolestatska žutica <sup>6</sup>	Nepoznato
<b><u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva<sup>7</sup></u></b>	
Osip kože	Manje često
Pruritus	Manje često
Urtikarija	Manje često
Erythema multiforme	Rijetko
Stevens-Johnsonov sindrom	Nepoznato
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato
Bulozni ekfolijativni dermatitis	Nepoznato
Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza	Nepoznato
Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato
Linearna IgA bolest	Nepoznato
<b><u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u></b>	
Intersticijski nefritis	Nepoznato
Kristalurijs <sup>8</sup> (uključujući akutno oštećenje bubrega)	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 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 djelatnika se traži 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.).

Konvulzije se mogu pojaviti kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili onih koji primaju visoke doze.

Amoksicilin se može taložiti u urinarni kateter, pogotovo nakon intravenske primjene visokih doza, pa trebala provoditi redovite provjere prohodnosti (vidjeti dio 4.4.).

### Liječenje intoksikacije

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

Amoksicilin i klavulanska kiselina se iz cirkulacije mogu odstraniti hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Kombinacije penicilina, uklj. inhibitore betalaktamaza; ATK oznaka: J01CR02.

#### Mehanizam djelovanja

Amoksicilin je polusintetski penicilin (betalaktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (često se odnosi na penicilin-vezujućim proteinima, PBPs) u biosintezi bakterijskog peptidoglikana, sastavnog dijela bakterijske stanične stijenke. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do slabljenja stanične stijenke nakon čega obično slijedi liza i smrt stanice.

Amoksicilin je osjetljiv na razgradnju betalaktamazama koje proizvode rezistentne bakterije tako da spektar njegovog djelovanja ne obuhvaća bakterije koje proizvode te enzime.

Klavulanska kiselina je betalaktam strukturno sličan penicilinima. Inaktivira neke enzime betalaktamaze i time sprječava inaktivaciju amoksicilina. Sama klavulanska kiselina ne proizvodi klinički koristan protubakterijski učinak.

#### PK/PD odnos

Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije ( $T > MIC$ ) se smatra najznačajnijom odrednicom djelotvornosti amoksicilina.

#### Mehanizmi rezistencije

Dva glavna mehanizma rezistencije na amoksicilin/klavulansku kiselinu su:

- Inaktivacija onim bakterijskim betalaktamazama koje same nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući razred B, C i D.
- Promjena u penicilin-vezujućim proteinima (PBPs) koja smanjuje afinitet antibiotika prema cilju.

Nepropusnost bakterija ili mehanizmi izbacivanja posredstvom pumpe mogu uzrokovati ili pridonijeti bakterijskoj rezistenciji, naročito kod Gram-negativnih bakterija.

#### Granične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti

Kriterije za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) pri ispitivanju osjetljivosti utvrdio je European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) za amoksicilin/klavulansku kiselinu, a navedeni su ovdje:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

Učestalost rezistencije može varirati geografski i u vremenu za određene vrste, te su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno u liječenju teških infekcija. Prema potrebi treba potražiti mišljenje stručnjaka kada je lokalna učestalost rezistencije tolika da je korist agensa za neke tipove infekcija upitna.

<u>Uobičajeno osjetljive vrste</u>
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)£ <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> i ostali beta-hemolitički streptokoki <i>Streptococcus viridans</i> skupina
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> § <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.

<u>Vrste čija stečena rezistencija može biti problem</u>
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> §
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Prirodno rezistentni mikroorganizmi</u>
<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>Clamidia trachomatis</i>
<i>Clamydophila pneumoniae</i> <i>Clamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije. £ Svi stafilokoki rezistentni na meticilin otporni su na amoksicilin/klavulansku kiselinu § Svi sojevi s rezistencijom na amoksicilin koja nije posredovana betalaktamazama otporni su na Klavocin <sup>1</sup> Sojevi <i>Streptococcus pneumoniae</i> koji su rezistentni na penicilin ne bi trebali biti liječeni Klavocinom (vidi odjeljke 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

Prikazani su farmakokinetički rezultati studija u kojima su amoksicilin + klavulanska kiselina u dozi od 1000 mg + 200 mg primjenjivani na grupi zdravih dobrovoljaca kao bolusne intravenske injekcije što je prikazano ispod.

Srednji ( $\pm$ SD) farmakokinetički parametri					
<i>Bolusna intravenska injekcija</i>					
Primijenjena doza	Amoksisilin				
	Doza	Srednja vršna Serumska koncentracija ( $\mu\text{g/ml}$ )	T $\frac{1}{2}$ (h)	AUC (h.mg/l)	izlučeno u urinu (urinary recovery)
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
	Klavulanska kiselina				
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoksisilin, CA – klavulanska kiselina					

### Distribucija

Od ukupnog sadržaja u plazmi na bjelanjčevine se veže oko 25% klavulanske kiseline i 18% amoksicilina. Pravidni volumen distribucije je oko 0,3-0,4 l/kg za amoksisilin i oko 0,2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primjene, i amoksisilin i klavulanska kiselina su nađeni u žučnjaku, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu te sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, žuči i gnoju. Amoksisilin se adekvatno ne distribuira u cerebrospinalnu tekućinu.

Iz ispitivanja na životinjama ne postoje dokazi o značajnom zadržavanju tvari u tkivu koje potječu od obje komponente lijeka. Amoksisilin se, kao i većina penicilina, može naći u majčinom mlijeku. I klavulanska kiselina se može naći u majčinom mlijeku u tragovima (vidjeti dio 4.6.).

### Biotransformacija

Amoksisilin se djelomično izlučuje urinom kao neaktivna peniciloična kiselina u količinama ekvivalentnim 10-25% početne doze. Klavulanska kiselina se u ljudi ekstenzivno metabolizira i eliminira urinom i fecesom te kao ugljični dioksid u izdahu.

### Eliminacija

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

Amoksisilin i klavulanska kiselina imaju poluvrijeme eliminacije oko jedan sat i srednji ukupni klirens oko 25 l/h kod zdravih ljudi. Urinom se u nepromijenjenom obliku izluči približno 60-70% amoksicilina i približno 40-65% klavulanske kiseline tijekom prvih 6 sati nakon primjene jedne bolusne intravenske injekcije (1000mg.+ 200mg). Različitim studijama je dokazano da se urinom izluči 50-85% amoksicilina i 27-60% klavulanske kiseline tijekom perioda od 24 sata. Najveća količina klavulanske kiseline izluči se tijekom prva dva sata nakon primjene.

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

### Dob

Poluvrijeme eliminacije amoksicilina je slično za djecu staru od oko 3 mjeseca do 2 godine kao i za stariju djecu i odrasle. Kod vrlo male djece (uključujući prijevremeno rođenu novorođenčad) ne bi trebalo primjenjivati lijek više od dva puta dnevno tijekom prvog tjedna života s obzirom na nedovoljno razvijen mehanizam bubrežne eliminacije. Treba pripaziti na odabir doze kod starijih pacijenata obzirom da je veća vjerojatnost da imaju smanjenu bubrežnu funkciju te je korisno pratiti istu.

### Oštećenje bubrega

Ukupan klirens seruma za amoksicilin/klavulansku kiselinu se smanjuje proporcionalno sa smanjenjem bubrežne funkcije. Smanjenje klirensa je izraženije za amoksicilin nego za klavulansku kiselinu s obzirom da se veći udio amoksicilina izlučuje putem bubrega. Stoga doziranje kod ljudi s oštećenjem bubrega mora spriječiti pretjeranu akumulaciju amoksicilina uz održavanje dovoljne količine klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.2.).

### Oštećenje jetre

Lijek treba dozirati s oprezom bolesnicima s oštećenjem jetre i redovito pratiti jetrenu funkciju.

## **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.

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

Nije provedeno ispitivanje kancerogenosti Klavocina ili njegove djelatne komponente.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Nema pomoćnih tvari.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Klavocin se ne smije miješati s krvnim pripravcima, otopinama aminokiselina ili emulzijama masti. Ne smije se miješati u istoj otopini s aminoglikozidima zbog mogućeg gubitka djelotvornosti aminoglikozida.

Klavocin nije postojan u otopinama koje sadrže glukozu, dekstran i hidrogenkarbonat i ne bi se smio dodavati navedenim otopinama.

### **6.3. Rok valjanosti**

Neotvorena bočica: 2godine.

Rekonstituirana/razrijeđena otopina se treba primijeniti odmah.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C, u kutiji

Pripremljenu otopinu treba odmah primijeniti. Ako se pripremljena otopine ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

1, 5 ili 10 staklenih bočica s praškom (staklo hidrolitičke skupine II) s gumenim čepom i zaštitnom „flip-off“ Al kapicom.

## 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstituciju/razrjeđivanje otopine lijeka treba provesti u aseptičkim uvjetima. Prije primjene, rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati ima li vidljivih čestica. Smije se primijeniti samo bistra otopina bez vidljivih čestica. Nakon otapanja u vodi za injekcije, otopina može prolazno postati ružičaste boje, ali ubrzo ponovo postaje bezbojna.

Otopine za intravensku injekciju/infuziju treba primijeniti odmah nakon pripreme.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Samo za jednokratnu primjenu.

### Klavocin 500 mg/100 mg prašak za otopinu za injekciju / infuziju

#### Priprema otopine za intravensku injekciju:

Bočice od 500 mg / 100 mg treba otopiti u 10 ml ili do 20 ml vode za injekcije.

Bočica od	Voda za injekcije	Volumen nakon rekonstitucije *	Koncentracija nakon rekonstitucije*
500 mg / 100 mg	10 ml	10,0 ml	50,0 mg + 10,0 mg/ml
500 mg / 100 mg	20 ml	20,2 ml	24,8 mg + 5,0 mg/ml

\* podaci prema laboratorijskim ispitivanjima

#### Priprema otopine za intravensku infuziju:

Sadržaj bočice od 500 mg/100 mg treba otopiti u 25 ml ili do 50 ml vode za injekcije ili u nekoj od sljedećih tekućina: fiziološka otopina, Ringerova otopina, Hartmanova otopina i 0,3 %-tna otopina kalijevoj klorida s 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida.

Rekonstitucija otopine za infuziju spremne za primjenu mora se odvijati u dva koraka kako bi se postigla rekonstitucija potrebnog volumena otopine za infuziju:

Bočica od 500 mg/100 mg se prvo rekonstituira s jednom od kompatibilnih intravenskih tekućina u svojoj bočici. Ova otopina se zatim prenese u prikladnu vrećicu za infuziju koja sadrži istu kompatibilnu tekućinu kao onu korištenu za rekonstituciju. Potrebno je paziti na kontrolirane i validirane aseptičke uvjete.

Ukoliko je lijek otopljen u vodi za injekcije kao što je navedeno, ova otopina se može miješati sa sljedećim otapalima: voda za injekcije, fiziološka otopina, Ringerova otopina, Hartmannova otopina i 0,3 %-tna otopina kalijevoj klorida s 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida.

### Klavocin 1000 mg/200 mg prašak za otopinu za injekciju / infuziju

#### Priprema otopine za intravensku injekciju:

Bočice od 1000 mg / 200 mg treba otopiti u 20 ml vode za injekcije.

Bočica od	Voda za injekcije	Volumen nakon rekonstitucije *	Koncentracija nakon rekonstitucije *
1000 mg / 200 mg	20 ml	20,25 ml	49,4 mg / 9,9 mg/ml

\* podaci prema laboratorijskim ispitivanjima

#### Priprema otopine za intravensku infuziju:

Sadržaj bočice od 1000 mg/200 mg treba otopiti u 20 ml vode za injekcije ili u nekoj od sljedećih tekućina: fiziološka otopina, Ringerova otopina, Hartmanova otopina i 0,3 %-tna otopina kalijevoj klorida s 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida.

Rekonstitucija otopine za infuziju spremne za primjenu mora se odvijati u dva koraka kako bi se postigla rekonstitucija potrebnog volumena otopine za infuziju:

Bočica od 1000 mg/200 mg se prvo rekonstituira s jednom od kompatibilnih intravenskih tekućina u svojoj bočici. Ova otopina se zatim prenese u prikladnu vrećicu za infuziju koja sadrži istu

kompatibilnu tekućinu kao onu korištenu za rekonstituciju. Potrebno je paziti na kontrolirane i validirane aseptičke uvjete.

Sadržaj bočice od 1000 mg/200 mg otopiti u 50 ml vode za injekcije ili u nekoj od sljedećih tekućina: fiziološka otopina, Ringerova otopina, Hartmanova otopina i 0,3 %-tna otopina kalijevoj klorida s 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida.

Ukoliko je lijek otopljen u vodi za injekcije kao što je navedeno, ova otopina se može miješati s sljedećim otapalima: voda za injekcije, fiziološka otopina, Ringerova otopina, Hartmannova otopina i 0,3 %-tna otopina kalijevoj klorida s 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida.

Bočica od	Voda za injekcije	Volumen nakon rekonstitucije *	Koncentracija nakon rekonstitucije *
1000 mg / 200 mg	50 ml	50,15 ml	19,9 mg /4,0 mg/ml

\* podaci prema laboratorijskim ispitivanjima

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Klavocin 500 mg + 100 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-855756355

Klavocin 1000 mg + 200 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-190024201

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 05.06.1995.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 27.05.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

30.travnja 2026.