

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Klavax BID 875 mg + 125 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 Klavax BID filmom obložena tableta sadržava 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

Bijele do gotovo bijele duguljaste, filmom obložene tablete s razdjelnim urezom na jednoj strani i utisnutom oznakom „KF“ na drugoj strani.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Klavax BID je namijenjen 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 Klavax BID 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 oblika i doza amoksicilina i klavulanske kiseline (npr. onih koje 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 ovaj oblik lijeka Klavax BID osigurava ukupnu dnevnu dozu od 1750 mg amoksicilina/250 mg klavulanske kiseline ako se uzima dva puta dnevno i 2625 amoksicilina/375 mg klavulanske kiseline ako se uzima tri puta dnevno kada se primjenjuje kako je preporučeno ispod. Za djecu tešku < 40 kg ovaj oblik lijeka Klavax BID osigurava najveću ukupnu dnevnu dozu od 1000-2800 mg amoksicilina/143-400 mg klavulanske kiseline, kada se primjenjuje kao što je niže preporučeno.

Trajanje liječenja trebalo bi 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).

*U RH su dostupni Klavax BID 875 mg + 125 mg filmom obložene tablete i Klavax BID 400 mg + 57 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju.

Odrasli i djeca ≥ 40 kg

Preporučene doze:

- standardna doza (za sve indikacije) 875 mg/125 mg dva puta dnevno;
- više doze (posebice za infekcije kao što su upale srednjeg uha, sinusitis, infekcije donjeg respiratornog trakta i infekcije urinarnog trakta): 875 mg/125 mg tri puta dnevno

Djeca < 40 kg

Djeca se mogu liječiti Klavax BID tabletama ili praškom za oralnu suspenziju.

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 respiratornog trakta).

Budući da se tableta ne može podijeliti na jednake doze, djeca lakša od 25 kg ne smiju koristiti Klavax BID 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)
<i>Amoksicilin [mg/kg tjelesne težine] po pojedinačnoj dozi (1 filmom obložena tableta)</i>	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (do 35)
<i>Klavulanska kiselina [mg/kg tjelesne težine] po pojedinačnoj dozi (1 filmom obložena tableta)</i>	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (do 5)

Djeca lakša od 25 kg trebaju se liječiti Klavax BID praškom za oralnu suspenziju.

Ne postoje klinički podaci za Klavax BID oblik 7:1 koji se odnosi na doze veće od 45 mg/6,4 mg po kg po danu za djecu mlađu od 2 godine.

Ne postoje klinički podaci za Klavax BID oblik 7:1 za bolesnike mlađe od 2 mjeseca. Ne može se predložiti doziranje za tu populaciju.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje bubrega

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

U bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min ne preporučuje se upotreba lijeka Klavax BID s omjerom amoksicilina i klavulanske kiseline 7:1, s obzirom na to da se ne može preporučiti prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

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

Način primjene

Klavax BID se primjenjuje kroz usta.

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

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, 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 liječenih penicilinom prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne reakcije i teške kožne nuspojave), koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod. 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 javiti u osoba s anamnezom preosjetljivosti na peniciline i u atopičara. 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. Ako dođe do alergijske reakcije, mora se prekinuti liječenje amoksicilinom i klavulanskom kiselinom i uvesti prikladno alternativno liječenje.

U slučaju kada je dokazano da je infekcija izazvana mikroorganizmima osjetljivim na amoksicilin, treba razmotriti prijelaz s liječenja amoksicilinom i klavulanskom kiselinom na amoksicilin u skladu sa službenim smjernicama.

Lijek Klavax BID nije prikladan za upotrebu kada postoji visok rizik da pretpostavljeni patogeni imaju rezistenciju na betalaktame koja nije posredovana betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Lijek Klavax BID se ne bi smio koristiti za liječenje *S. Pneumoniae* rezistentne 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 se trebaju izbjegavati ako se sumnja na infektivnu mononukleozu s obzirom da se pojava morbiliformnog osipa povezuje s tim stanjem po uzimanju amoksicilina.

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

Produljeno uzimanje može povremeno rezultirati pretjeranim rastom neosjetljivih mikroorganizama.

Pojava generaliziranog eritema praćenog groznicom povezanog s pustulozom na početku liječenja može biti simptom akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti dio 4.8.). Ova reakcija zahtijeva prestanak liječenja lijekom Klavax BID i kontraindicira bilo kakvu daljnju primjenu amoksicilina.

Kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s dokazanim oštećenjem 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. Vrlo rijetko su zabilježeni u djece. U svim populacijama znakovi i simptomi se obično pojavljuju tijekom ili kratko nakon prestanka liječenja, ali u nekim slučajevima ne postaju očiti do nekoliko tjedana nakon završetka liječenja. Uglavnom su reverzibilni. Događaji povezani s jetrom mogu biti ozbiljni i u iznimno rijetkim slučajevima prijavljen je smrtni ishod. To je uglavnom uvijek bio slučaj kod bolesnika s ozbiljnom osnovnom bolesti ili onih koji su istodobno uzimali lijekove koji 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 ozbiljnosti od blagog do po život opasnog (vidjeti dio 4.8.). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu kod bolesnika s dijarejom tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ako se pojavi kolitis povezan s primjenom antibiotika, treba odmah prekinuti liječenje lijekom Klavax BID, posavjetovati se s liječnikom i započeti prikladnu terapiju. U ovom slučaju kontraindicirani su antiperistaltici.

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

Rijetko je zabilježeno produljeno protrombinsko vrijeme kod bolesnika koji primaju amoksicilin i klavulansku kiselinu. Treba primijeniti odgovarajući nadzor kod istodobne primjene antikoagulansa. Možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa kako bi se održao željeni stupanj antikoagulacije (vidjeti dio 4.5. i 4.8.).

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

Vrlo rijetko je zabilježena kristaluriya (uključujući akutno oštećenje bubrega), u bolesnika sa smanjenim izlučivanjem urina, uglavnom kod onih koji su bili na parenteralnoj terapiji. Tijekom primjene visokih

doza amoksicilina treba održavati odgovarajući unos tekućine i izlučivanje urina kako bi se smanjila mogućnost nastanka amoksicilinom izazvane kristalurijske. U bolesnika s urinarnim kateterom treba redovito provjeravati prohodnost (vidjeti dijelove 4.8 i 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 lijeku Klavax BID, 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 u bolesnika koji uzimaju kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline, a u 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 i potvrditi drugom dijagnostičkom metodom.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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 (engl. *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 potencijalno može dovesti do povećanja toksičnosti metotreksata.

Probenecid

Ne preporučuje se istodobna primjena probenecida. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina, stoga istodobna primjena ova dva lijeka može dovesti do povišenih i produljenih koncentracija amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

Mofetilmikofenolat

Nakon početka peroralnog uzimanja amoksicilina i klavulanske kiseline kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat prijavljeno je 50%-tno smanjenje koncentracije aktivnog metabolita mikofenolne kiseline (MPA) 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 neposredne ili posredne 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 jednom ispitivanju provedenom na ženama s prijevremenim prsnućem plodovih ovoja zabilježeno je da profilaktička primjena amoksicilina i klavulanske kiseline može biti povezana s povećanim rizikom nekrotizirajućeg enterokolitisa novorođenčadi.

Treba izbjegavati primjenu u trudnoći, osim u slučajevima kada liječnik smatra da je liječenje neophodno.

Dojenje

Obje djelatne tvari se izlučuju u majčino mlijeko (ne zna se ništa o utjecaju klavulanske kiseline na dojenče). Posljedično, moguće su dijareja i gljivična infekcija mukoznih membrana kod dojenčeta tako da će možda trebati prestati dojiti.

Amoksicilin i klavulanska kiselina smiju se primjenjivati tijekom dojenja samo nakon što nadležni liječnik procjeni omjer koristi i rizika.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave su proljev, mučnina i povraćanje.

Prijavljene nuspojave proizlaze iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja i razvrstane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

Nuspojave su klasificirane prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz raspoloživih podataka).

Klasifikacija organskih sustava / nuspojave	Učestalost
Infekcije i infestacije	
Mukokutana kandidijaza	Često
Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Rijetko
Trombocitopenija	Rijetko
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznato
Hemolitička anemija	Nepoznato
Produljeno vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme ¹	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava⁸	
Angioneurotski edem	Nepoznato
Anafilaksija	Nepoznato
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	
Omaglica	Manje često
Glavobolja	Manje često

Reverzibilna hiperaktivnost	Nepoznato
Konvulzije ¹	Nepoznato
Aseptički meningitis	Nepoznato
<u>Srčani poremećaji</u>	
<u>Kounisov sindrom</u>	Nepoznato
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	
Proljevanje	Vrlo često
Mučnina ²	Često
Povraćanje	Često
Indigestija	Manje često
Antibiotikom izazvan kolitis ³	Nepoznato
Crni naizgled dlakavi jezik	Nepoznato
Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom	Nepoznato
Akutni pankreatitis	Nepoznato
<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	
Povišenje vrijednosti AST i/ili ALT ⁴	Manje često
Hepatitis ⁵	Nepoznato
Kolestatska žutica ⁵	Nepoznato
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva⁶</u>	
Osip kože	Manje često
Pruritus	Manje često
Urtikarija	Manje često
Erythema multiforme	Rijetko
Stevens-Johnsonov sindrom	Nepoznato
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato
Bulozni eksfolijativni dermatitis	Nepoznato
Akutna generalizirana egzantemska pustuloza (AGEP) ¹	Nepoznato
Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato
Linearna IgA bolest	Nepoznato
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>	
Intersticijski nefritis	Nepoznato
Kristalurijska ⁷ (uključujući akutno oštećenje bubrega)	Nepoznato
<u>Srčani poremećaji</u>	
Kounisov sindrom	Nepoznato
¹ Vidjeti dio 4.4. ² Mučnina je češće povezana s visokim peroralnim dozama. Očiti poremećaji probavnog sustava mogu se smanjiti uzimanjem lijeka Klavax BID na početku jela. ³³ Uključuje pseudomembranski i hemoragijski kolitis (vidjeti dio 4.4.) ⁴ Umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a zabilježeno je kod bolesnika koji su liječeni betalaktamskim antibioticima, ali njihov značaj nije poznat. ⁵ Ovi slučajevi su zabilježeni s drugim penicilinima i cefalosporinima (vidjeti dio 4.4.) ⁶ Ako se pojavi bilo koja reakcija hipersenzitivnog dermatitisa, treba prestati s liječenjem (vidjeti dio 4.4.) ⁷ Vidjeti dio 4.9. ⁸ 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 poremećaj ravnoteže tekućine i elektrolita. Zabilježena je amoksicilinom izazvana kristalurija koja je u pojedinim slučajevima dovela do zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.4.).

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

Amoksicilin precipitira u urinarni kateter, pogotovo nakon intravenske primjene visoke doze. Trebalo bi 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: Antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, kombinacije penicilina uključujući inhibitore beta-laktamaza

ATK oznaka: J01CR02

Mehanizam djelovanja

Amoksicilin je polusintetski penicilin (betalaktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (često se odnosi na penicilin-vezujuće proteine, PBP, od eng. *penicilin-binding proteins*) u putu biosinteze bakterijskog peptidoglikana, sastavnog dijela bakterijske stanične stijenke. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do oslabljene stanične stijenke nakon čega obično slijedi liza i smrt stanice.

Amoksicilin je osjetljiv na razgradnju beta-laktamazama koje proizvode rezistentne bakterije, stoga spektar djelovanja samog amoksicilina ne uključuje one mikroorganizme koji proizvode te enzime.

Klavulanska kiselina je beta-laktam, strukturno slična penicilinima. Inaktivira neke beta-laktamaze i time sprječava inaktivaciju amoksicilina. Sama klavulanska kiselina ima slab klinički koristan protubakterijski učinak.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije ($T > \text{MIK}$) se smatra najznačajnijom odrednicom djelotvornosti amoksicilina.

Mehanizam rezistencije

Dva glavna mehanizma rezistencije na amoksicilin i klavulansku kiselinu su:

- inaktivacija onim bakterijskim beta-laktamazama koje same nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući razred B, C i D
- promjena u penicilin-vezujućim proteinima koja smanjuje afinitet antibiotika za ciljna mjesta.

Nepropusnost bakterija ili mehanizam izbacivanja posredstvom pumpe mogu uzrokovati bakterijsku rezistenciju ili joj doprinijeti, posebno kod Gram-negativnih bakterija.

Prijelomna točka

Prijelomne točke minimalnih inhibitornih koncentracija amoksicilina i klavulanske kiseline određene su prema 12. verziji tablice Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST, od engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

Mikroorganizam	Prijelomne točke minimalnih inhibitornih koncentracija (µg/ml)	
	Osjetljiv ≤	Rezistentan >
Vrste reda <i>Enterobacterales</i> kod nekompliciranih infekcija mokraćnih putova	32 ¹	32 ¹
<i>Staphylococcus spp.</i>	Napomena ^{2,3,4}	Napomena ^{2,3,4}
<i>Enterococcus spp.</i> ⁵	4 ^{1,6}	8 ^{1,6}
<i>Streptococcus A,B,C,G</i> ⁷	Napomena ⁸	Napomena ⁸
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁷	0,5 ¹	1 ¹
Streptokoki iz skupine <i>Viridans</i> ⁷	Napomena ^{9,10}	Napomena ^{9,10}
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,001 ¹	2 ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 ¹	1 ¹
<i>Pasteurella multocida</i>	1 ¹	1 ¹
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	0,001 ¹	8 ¹
Prijelomne točke nevezane za vrstu	2 ¹	8 ¹

¹ Određena je fiksna koncentracija klavulanske kiseline u svrhu ispitivanja osjetljivosti, koja iznosi 2 mg/l.

² Većina stafilokoka vrste *S. aureus* proizvodi penicilazu, a neki su otporni na meticilin. Bilo koji od ta dva mehanizma čini ih otpornima na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin i tikarcilin. Izolati koji se u testu pokazuju osjetljivima na benzilpenicilin i cefoksitin mogu se bilježiti kao osjetljivi na sve peniciline. Izolati koji se u testu pokazuju otpornima na benzilpenicilin, ali osjetljivima na cefoksitin osjetljivi su na kombinacije inhibitora beta-laktamaze, izoksazolilpeniciline (oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin i flukloksacilin) i nafcilin. Kod lijekova koji se primjenjuju peroralno treba paziti da se postigne dovoljna izloženost na mjestu infekcije. Izolati koji se u testu pokazuju otpornima na cefoksitin otporni su na sve peniciline.

³ Većina stafilokoka proizvodi penicilazu, a neki su otporni na meticilin. Bilo koji od ta dva mehanizma čini ih otpornima na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin i tikarcilin. Nijednom trenutno dostupnom metodom ne može se pouzdano utvrditi proizvodnja penicilinaze kod svih vrsta stafilokoka, no može se utvrditi otpornost na meticilin koristeći cefoksitin na prethodno opisan način.

⁴ *S. saprophyticus* osjetljiv na ampicilin negativan je na gen *mecA* i osjetljiv na ampicilin, amoksicilin i piperacilin (u kombinaciji s inhibitorom beta-laktamaze ili bez njega).

⁵ Prijelomne točke za aminopenicilin kod enterokoka temelje se na intravenskoj primjeni. Peroralna primjena relevantna je samo za infekcije mokraćnih putova.

⁶ Osjetljivost na ampicilin, amoksicilin i piperacilin (u kombinaciji s inhibitorom beta-laktamaze ili bez njega) može se utvrditi na temelju ampicilina. Otpornost na ampicilin nije česta kod *E. faecalis*

(potvrditi na temelju MIC-a), ali je česta kod *E. faecium*.

⁷ Dodavanje inhibitora beta-laktamaze ne povećava kliničku korist.

⁸ Osjetljivost streptokoka iz skupina A, B, C i G na peniciline može se utvrditi na temelju osjetljivosti na benzilpenicilin (druge indikacije osim meningitisa), uz izuzetak fenoksimetilpenicilina i izoksazolilpenicilina za streptokoke iz skupine B.

⁹ Za probir na rezistenciju streptokoka iz skupine *Viridans* na beta-laktamske lijekove može se koristiti benzilpenicilin (MIC ili disk difuzija). Izolati koji se u probirnom testu pokažu negativnima mogu se navesti kao osjetljivi na beta-laktamske lijekove za koje su navedene kliničke prijelomne točke (uključujući one za koje je navedena „Napomena“). Izolati koji se u probirnom testu pokažu pozitivnima treba testirati na osjetljivost na pojedinačne lijekove ili bilježiti kao otporne.

¹⁰ Za izolate koji se u probirnom testu s benzilpenicilinom pokažu negativnima (zona inhibicije ≥ 18 mm ili MIC $\leq 0,25$ mg/l) osjetljivost se može utvrditi na temelju benzilpenicilina ili ampicilina. Za izolate koji se u probirnom testu s benzilpenicilinom pokažu pozitivnima (zona inhibicije < 18 mm ili MIC $> 0,25$ mg/l) osjetljivost se može utvrditi na temelju ampicilina.

Prevalencija rezistencije za navedene vrste varira geografski i u vremenu te su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno u liječenju ozbiljnih infekcija. Prema potrebi treba potražiti mišljenje stručnjaka kada je lokalna prevalencija 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 agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes i ostali beta-hemolitički streptokoki

Streptococcus viridians 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 za koje stečena rezistencija može biti problem

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecium[§]

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Prirodno rezistentni 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

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

^s Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije

[£] Svi stafilokoki rezistentni na meticilin rezistentni su na amoksicilin i klavulansku kiselinu

¹ *Streptococcus pneumoniae* koji su rezistentni na penicilin ne bi trebali biti liječeni lijekom Klavax BID (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 peroralne primjene. Apsorpcija je optimalna ako se Klavax BID uzme na početku obroka. Bioraspoloživost amoksicilina i klavulanske kiseline je oko 70% nakon peroralne 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 kojem su amoksicilin i klavulanska kiselina (tablete od 875 mg/125 mg davane dva puta dnevno) primjenjivani na grupi zdravih dobrovoljaca natašte.

Srednja vrijednost (\pm SD) farmakokinetički parametri					
Primijenjena djelatna tvar(i)	Doza	C_{max}	T_{max}^*	$AUC_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoksicilin					
AMX/CA 875mg/125mg	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 875mg/125mg	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 lijekom Klavax BID jednake su onima postignutima nakon peroralne primjene zasebnih ekvivalentnih doza amoksicilina i klavulanske kiseline.

Distribucija

Nakon intravenske primjene i amoksicilin i klavulanska kiselina mogu se naći u žučnom mjehuru,

abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu te sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, žuči i gnoju. Amokscilin se adekvatno ne distribuira u cerebrospinalnu tekućinu.

Od ukupnog sadržaja lijeka u plazmi, na proteine se veže približno 25% klavulanske kiseline i 18% amokscilina. Prividni volumen distribucije je oko 0,3-0,4 l/kg za amokscilin i oko 0,2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala značajno nakupljanje bilo koje komponente u nekom tkivu.

Amokscilin se kao većina penicilina može pronaći u majčinom mlijeku. I klavulanska kiselina se može naći u majčinom mlijeku u tragovima (vidjeti dio 4.6.).

I amokscilin i klavulanska kiselina prolaze placentarnu barijeru (vidjeti dio 4.6.).

Biotransformacija

Amokscilin 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 amokscilina je putem bubrega, dok se klavulanska kiselina izlučuje i bubrežnim i ne bubrežnim mehanizmima.

Amokscilin i klavulanska kiselina imaju srednje poluvrijeme eliminacije oko jedan sat i srednji ukupni klirens oko 25 l/h u zdravih ljudi. Urinom se u nepromijenjenom obliku izluči približno 60-70% amokscilina i 40-65% klavulanske kiseline tijekom prvih 6 sati nakon primjene jedne tablete od 250 mg/125 mg ili 500 mg/125 mg. Različitim ispitivanjima je dokazano da se urinom izluči 50-85% amokscilina 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 amokscilina, ali ne odgađa izlučivanje klavulanske kiseline putem bubrega (vidjeti dio 4.5.).

Dob

Poluvrijeme eliminacije amokscilina 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 u starijih bolesnika obzirom da je veća vjerojatnost da imaju smanjenu bubrežnu funkciju te je korisno pratiti istu.

Spol

Nakon peroralne primjene lijeka Klavax BID u zdravih muškaraca i žena, spol nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku ni amokscilina niti klavulanske kiseline.

Oštećenje bubrega

Ukupan klirens seruma za amokscilin i klavulansku kiselinu se smanjuje proporcionalno sa smanjenjem bubrežne funkcije. Smanjenje klirensa je izraženije za amokscilin nego za klavulansku kiselinu s obzirom da se veći udio amokscilina izlučuje putem bubrega. Stoga doziranje u ljudi s oštećenjem bubrega mora spriječiti pretjeranu akumulaciju amokscilina 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 ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih 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 kombinacije amoksicilin/klavulanske kiseline ili pojedinih komponenti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

karmelozanatrij, umrežena

celuloza, mikrokristalična

Ovojnica

boja Opadry White:

hipromeloza

titanijev dioksid (E171)

propilenglikol

etilceluloza

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

14 (2x7) tableta u (Al/Al) blisteru, u kutiji

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

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-366753663

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. studenog 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. travnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. prosinac 2023.