

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

KlavoPhar 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 kalijeveg klavulanata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele filmom obložene tablete oblika kapsule dužine približno 21,70 mm i širine približno 10,20 mm, s utisnutom oznakom „I 07“ na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

KlavoPhar je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1):

- akutnog bakterijskog sinusitisa (pravilno dijagnosticiranog)
- akutne upale srednjeg uha
- akutnih egzacerbacija kroničnog bronhitisa (pravilno 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 KlavoPhar 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.

Za odrasle i djecu  $\geq 40$  kg ova kombinacija amoksicilina/klavulanske kiseline osigurava ukupnu dnevnu dozu od 1750 mg amoksicilina/250 mg klavulanske kiseline ako se uzima dva puta dnevno, i 2625 mg amoksicilina/375 mg klavulanske kiseline ako se uzima tri puta dnevno kada se primjenjuje kako je preporučeno ispod. Za djecu tešku  $< 40$  kg ova kombinacija amoksicilina/klavulanske kiseline 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 koje 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 (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 KlavoPhar tabletama.

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 KlavoPhar 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)

Ne postoje klinički podaci za oblik lijeka amoksicilin/klavulanska kiselina 7:1 koji se odnosi na doze više od 45 mg/6,4 mg po kg po danu za djecu mlađu od 2 godine.

Ne postoje klinički podaci za oblik lijeka amoksicilin/klavulanska kiselina 7:1 za bolesnike mlađe od 2 mjeseca. Ne može se predložiti doziranje za tu populaciju.

### **Starije osobe**

Nije potrebna prilagodba doze.

### **Oštećenje funkcije 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 KlavoPhar s omjerom amoksicilina i klavulanske kiseline 7:1 s obzirom da se ne može preporučiti prilagodba doze.

### **Oštećenje funkcije jetre**

Treba dozirati uz oprez i pratiti jetrenu funkciju u pravilnim razmacima (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.

## **4.3. Kontraindikacije**

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

Postojanje teške 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 penicilinom 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 se pojavi alergijska reakcija, 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.

KlavoPhar nije prikladan za upotrebu kada postoji visok rizik da pretpostavljeni patogeni imaju rezistenciju na betalaktame koja nije posredovana betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. KlavoPhar 875 mg/125 mg filmom obložene tablete se ne bi smjele koristiti za liječenje *S. Pneumoniae* rezistentne na penicilin.

Konvulzije se mogu pojaviti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili u 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 nakon uzimanja amoksicilina.

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

Produljeno uzimanje može povremeno rezultirati pretjeranim rastom neosjetljivih mikroorganizama.

Pojava generaliziranog eritema praćenog groznicom povezanog s pustulom na početku liječenja može biti simptom akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti dio 4.8.). Ova reakcija zahtijeva prestanak liječenja lijekom KlavoPhar 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 prijavljeni su smrtni ishodi. Gotovo uvijek su se pojavili u bolesnika s ozbiljnom osnovnom bolesti ili u 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 agenasa, uključujući amoksicilin, i može imati raspon ozbiljnosti od blagog do po život opasnog (vidjeti dio 4.8.). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika s proljevom tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ako se pojavi kolitis povezan s primjenom antibiotika, treba odmah prekinuti liječenje KlavoPhar 875 mg/125 mg filmom obloženim tabletama, posavjetovati se s liječnikom i započeti prikladnu terapiju. U tom slučaju kontraindicirani su antiperistaltici.

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

Rijetko je zabilježeno produljeno protrombinsko vrijeme u 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 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, vrlo rijetko je zabilježena kristalurija (uključujući akutno oštećenje bubrega), pretežno kod parenteralne terapije. Tijekom primjene visokih doza amoksicilina treba održavati odgovarajući unos tekućine i izlučivanje mokraće kako bi se smanjila mogućnost nastupa amoksicilinom izazvane kristalurije. U bolesnika s urinarnim kateterom treba redovito provjeravati prohodnost (vidjeti dijelove 4.8. i 4.9.).

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

S obzirom na prisustvo klavulanske kiseline u lijeku KlavoPhar, koja može uzrokovati nespecifično vezanje IgG 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 ukrižene reakcije polisaharida koji ne potječu od roda *Aspergillus* i polifuranozama 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 (*international normalized 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 kod dodavanja 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 istodobna primjena probenecida. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istodobna primjena probenecida može rezultirati povišenim i produljenim razinama amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

##### **Mofetilmikofenolat**

Nakon početka peroralnog uzimanja 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, 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 jedinom ispitivanju u žena koje su imale prsnuće plodovih ovoja prije termina zabilježeno je da profilaktička upotreba amoksicilina i klavulanske kiseline može biti povezana s povećanim rizikom nekrotizirajućeg enterokolitisa u 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, mogući su proljev 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 procijeni 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 na strojevima. Ipak, mogu se javiti nuspojave (npr. alergijske reakcije, vrtoglavica, konvulzije) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima (vidjeti dio 4.8.).

#### **4.8. Nuspojave**

Najčešće prijavljene nuspojave su proljev, mučnina i povraćanje.

Prijavljene nuspojave proizlaze iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja u promet amoksicilina/klavulanske kiseline i razvrstane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

Nuspojave su klasificirane prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

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

Rijetko ( $\geq 10000$  i  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

<b><u>Infekcije i infestacije</u></b>	
Mukokutana kandidijaza	Često
Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama	Nepoznato
<b><u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u></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>Poremećaji živčanog sustava</u></b>	
Omaglica	Manje često
Glavobolja	Manje često
Reverzibilna hiperaktivnost	Nepoznato
Konvulzije <sup>2</sup>	Nepoznato
Aseptički meningitis	Nepoznato
<b><u>Srčani poremećaji</u></b>	
Kounisov sindrom	Nepoznato
<b><u>Poremećaji probavnog sustava</u></b>	
Proljev	Vrlo često
Mučnina <sup>3</sup>	Često
Povraćanje	Često
Indigestija	Manje često
Antibiotikom izazvan kolitis <sup>4</sup>	Nepoznato
Crni dlakavi jezik	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>	
Kožni osip	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 egzantematozna pustuloza (AGEP) <sup>9</sup>	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
Kristaluriya (uključujući akutno oštećenje bubrega) <sup>8</sup>	Nepoznato
<sup>1</sup> Vidjeti dio 4.4. <sup>2</sup> Vidjeti dio 4.4 <sup>3</sup> Mučnina je češće povezana s visokim peroralnim dozama. Očiti poremećaji probavnog sustava mogu se smanjiti uzimanjem lijeka KlavoPhar na početku jela. <sup>4</sup> Uključuje pseudomembranozni i hemoragijski kolitis (vidjeti dio 4.4.) <sup>5</sup> Umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a zabilježeno je u bolesnika koji su liječeni betalaktamskim 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 4.3. <sup>10</sup> 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.).

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

Amoksicilin se precipitira u urinarnim kateterima, pogotovo nakon intravenske primjene visoke doze. Trebalo bi provoditi redovite provjere prohodnosti (vidjeti dio 4.4.).

##### Liječenje intoksikacije

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

Amoksicilin i klavulanska kiselina se iz cirkulacije mogu odstraniti hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**



Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, kombinacije penicilina (uklj. inhibitore betalaktamaza)

ATK oznaka: J01CR02

#### Mehanizam djelovanja

Amoksisicilin je polusintetski penicilin (betalaktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (često se odnosi na penicilin-vezujuće proteine, eng. *penicilin-binding proteins*, PBP) 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.

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

Klavulanska kiselina je betalaktam strukturno sličan penicilinu. Inaktivira neke betalaktamaze i time sprječava inaktivaciju amoksisicilina. Sama klavulanska kiselina ima slab klinički antibakterijski učinak.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

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

#### Mehanizam otpornosti

Dva glavna mehanizma otpornosti na amoksisicilin i klavulansku kiselinu su:

- Inaktivacija onim bakterijskim betalaktamazama koje same nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući B, C i D klase
- Promjena u penicilin-vezujućim proteinima (PBP) koja smanjuje afinitet antibiotika za ciljna mjesta.

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

#### Prijelomne točke

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

Mikroorganizam	Prijelomna točka osjetljivosti ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Osjetljiv	Srednje osjetljiv	Otporan
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
Koagulaza negativni stafilokok <sup>2</sup>	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$

<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 vrstu <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

<sup>1</sup> Zabilježene vrijednosti odnose se 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 su temeljene 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 su temeljene na prijelomnim točkama za benzilpenicilin.

Prevalencija 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 prevalencija 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>5</sup>

*Streptococcus agalactiae*

*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*<sup>5</sup>

##### Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Prirodno otporni 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>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<sup>§</sup> Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma otpornosti. <sup>‡</sup> Svi stafilokoki otporni na meticilin otporni su na amoksicilin i klavulansku kiselinu. <sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> koji su otporni na penicilin ne bi trebali biti liječeni amoksicilin/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 amoksicilin/klavulanska kiselina 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 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 <sub>(0-24h)</sub>	$T_{1/2}$
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
<b>Amoksicilin</b>					
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 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
AMX – amoksisilin, CA – klavulanska kiselina * Medijan (raspon)					

Koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu postignute kombinacijom amoksicilin/klavulanska kiselina jednake su onima postignutima nakon oralne primjene zasebnih ekvivalentnih doza amoksicilina i klavulanske kiseline.

#### Distribucija

Od ukupnog sadržaja u plazmi na proteine se veže približno 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 nađeni su u žučnom mjehuru, 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 u tkivu tvari 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.).

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

#### Biotransformacija

Amoksisilin se djelomično izlučuje u urin kao neaktivna peniciloična kiselina u količinama ekvivalentnim do najviše 10-25% početne doze. Klavulanska kiselina se u ljudi ekstenzivno metabolizira i eliminira u urin i feces te kao ugljični dioksid u izdah.

#### Eliminacija

Glavni način eliminacije amoksicilina je putem bubrega dok se klavulanska kiselina izlučuje i bubrežima i drugim mehanizmima.

Amoksisilin i klavulanska kiselina imaju srednje poluvrijeme eliminacije oko jedan sat i srednji ukupni klirens oko 25 l/h u zdravih ljudi. U urin se u nepromijenjenom obliku izluči 60-70% amoksicilina i približno 40-65% klavulanske kiseline tijekom prvih 6 sati nakon primjene jedne tablete amoksicilina/klavulanske kiseline od 250 mg/125 mg ili 500 mg/125 mg. Različitim ispitivanjima je dokazano da se u urin 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 u dobi od oko 3 mjeseca do 2 godine kao i za stariju djecu i odrasle. U 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 oralne primjene amoksicilina/klavulanske kiseline u zdravih muškaraca i žena, spol nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku ni amoksicilina niti klavulanske kiseline.

### *Oštećenje bubrega*

Ukupni klirens seruma za amoksicilin i klavulansku kiselinu smanjuje se 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 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 amoksicilina/klavulanske kiseline ili zasebnih komponenti lijeka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra*

celuloza, mikrokristalična  
natrijev škroboglikolat, vrst A  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

#### *Film ovojnica*

hipromeloza (E464)  
titanijev dioksid (E171)  
propilenglikol  
talk  
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.

**6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

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

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

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

PharmaS d.o.o.  
Radnička cesta 47  
10 000 Zagreb

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

HR-H-193582528

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

Datum prvog odobrenja: 08. kolovoz 2013.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. srpnja 2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Siječanj 2023.