

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Klavax BID 400 mg + 57 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml oralne suspenzije sadrži 400 mg amoksicilina u obliku amoksicilin trihidrata i 57 mg klavulanske kiseline u obliku kalijevog klavulanata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

5 ml oralne suspenzije sadrži približno 428,6 mg saharoze i 2,071 mg natrijevog benzoata (E211).

Aroma maline u ovom lijeku sadrži glukozu i benzilni alkohol u tragovima.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju.

Bijeli do krem obojeni homogeni prašak, mirisa na malinu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Klavax BID je indiciran 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 lijeka Klavax BID (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 djecu < 40 kg, Klavax BID 400 mg + 57 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju osigurava najveću ukupnu dnevnu dozu od 1000-2800 mg amoksicilina/143-400 mg klavulanske kiseline, kada se primjenjuje kako je preporučeno ispod.

Ako se smatra da su potrebne više doze amoksicilina, preporučuje se odabir drugog oblika lijeka Klavax BID kako bi se izbjegla nepotrebna primjena visokih dnevnih doza klavulanske kiseline (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

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 400 mg + 57 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju i Klavax BID 875 mg + 125 mg filmom obložene tablete

Odrasli i djeca ≥ 40 kg trebaju se liječiti oblicima lijeka Klavax BID za odrasle.

Djeca < 40 kg

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

Preporučene doze:

- niža doza: 25 mg/3,6 mg/kg/dnevno - 45 mg/6,4 mg/kg/dnevno koje se daju razdijeljeno u dvije odvojene doze;
- viša doza: 45 mg/6,4 mg/kg/dnevno - 70 mg/10 mg/kg/dnevno koje se daju razdijeljeno u dvije odvojene doze (može se razmotriti za neke infekcije, kao što su upale srednjeg uha, sinusitis i infekcije donjeg respiratornog trakta).

Tjelesna težina (kg)	25 mg/ 3,6 mg/kg/ dnevno Doza u ml koju treba primijeniti svakih 12h	45 mg/ 6,4 mg/kg/ dnevno Doza u ml koju treba primijeniti svakih 12h	70 mg/ 10 mg/kg/ dnevno Doza u ml koju treba primijeniti svakih 12h
4,0	0,6	1,2	NP
5,0	0,8	1,4	NP
6,0	1,0	1,8	NP
7,0	1,2	2,0	NP
8,0	1,4	2,4	NP
9,0	1,4	2,6	NP
10,0	1,6	2,8	NP
11,0	1,8	3,2	NP
12,0	2,0	3,4	5,4
13,0	2,0	3,8	5,8
14,0	2,2	4,0	6,2
15,0	2,4	4,2	6,6
16,0	2,6	4,6	7,0
17,0	2,8	4,8	7,4
18,0	2,8	5,2	8,0
19,0	3,0	5,4	8,4
20,0	3,2	5,6	8,8
21,0	3,4	6,0	9,2

Tjelesna težina (kg)	25 mg/ 3,6 mg/kg/ dnevno Doza u ml koju treba primijeniti svakih 12h	45 mg/ 6,4 mg/kg/ dnevno Doza u ml koju treba primijeniti svakih 12h	70 mg/ 10 mg/kg/ dnevno Doza u ml koju treba primijeniti svakih 12h
22,0	3,4	6,2	9,6
23,0	3,6	6,6	10,2
24,0	3,8	6,8	10,6
25,0	4,0	7,0	11,0
26,0	4,2	7,4	11,4
27,0	4,2	7,6	11,8
28,0	4,4	8,0	12,4
29,0	4,6	8,2	12,8
30,0	4,8	8,4	13,2
31,0	4,8	8,8	13,6
32,0	5,0	9,0	14,0
33,0	5,2	9,4	14,4
34,0	5,4	9,6	15,0
35,0	5,6	9,8	15,4
36,0	5,6	10,2	15,8
37,0	5,8	10,4	16,2
38,0	6,0	10,8	16,6
39,0	6,2	11,0	17,2

NP – ne preporučuje se

Ne postoje klinički podaci za amoksisicilin i klavulansku kiselinu oblik 7:1 koji se odnose na doze više od 45 mg/6,4 mg/kg/dnevno za djecu mlađu od 2 godine.

Ne postoje klinički podaci za amoksisicilin i klavulansku kiselinu oblik 7:1 za bolesnike mlađe od 2 mjeseca. Ne može se predložiti doziranje za tu populaciju.

Za davanje praktičnih preporuka za doziranje treba razmotriti druge oralne formulacije lijeka Klavax BID.

Djeca se mogu liječiti Klavax BID filmom obloženim tabletama ili praškom za oralnu suspenziju. Za djecu u dobi od 6 godina ili mlađu, preporučuje se liječenje Klavax BID praškom za oralnu suspenziju.

Doza (ml) koju treba dati bolesniku dvaput dnevno može se izračunati i korištenjem sljedeće formule:

$$\text{Doza (ml) koja se daje dvaput dnevno} = \frac{\text{Preporučena doza amoksisicilina* (mg/kg dnevno)} \times \text{tjelesna težina (kg)}}{\text{Rekonstituirana suspenzija amoksisicilina* (mg/ml)} \times 2 \text{ (odvojene doze)}}$$

* Za ovaj izračun u obzir se uzima samo amoksisicilin.

Primjerice, za dijete tjelesne težine 14 kg koje uzima dozu od 25 mg/3,6 mg/kg dnevno:

$$\text{Doza (ml) koja se daje dvaput dnevno} = \frac{25 \text{ (mg/kg dnevno)} \times 14 \text{ (kg)}}{80 \text{ (mg/ml)} \times 2 \text{ (odvojene doze)}}$$
$$\text{Doza (ml) koja se daje dvaput dnevno} = \frac{350 \text{ (mg)}}{160 \text{ (mg/ml)}}$$
$$\text{Doza (ml) koja se daje dvaput dnevno} = 2,2 \text{ ml}$$

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze. Starije bolesnike treba liječiti formulacijama lijeka Klavax BID za odrasle.

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 Klavax BID s omjerom amoksisicilina 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

Klavax BID se primjenjuje kroz usta.

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

Protresite bočicu kako bi se prašak rastresao, dodajte vodu prema uputi, okrenite i protresite. Protresite bočicu prije svake doze (vidjeti dio 6.6.).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

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 funkcije 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 pojaviti 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 te uvesti prikladno alternativno liječenje.

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.

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. Ovaj lijek se ne smije koristiti za liječenje *S. pneumoniae* rezistentne na penicilin.

Konvulzije se mogu pojaviti u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili onih koji primaju visoke doze (vidjeti dio 4.8.).

Amoksicilin i klavulanska kiselina se moraju 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 alergijskih kožnih reakcija.

Produljeno uzimanje može povremeno rezultirati pretjeranim rastom neosjetljivih mikroorganizama.

Pojava generaliziranog eritema praćenog vrućicom i povezanog s pustulama na početku liječenja može biti simptom akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (engl. *Acute Generalised Exanthematous Pustulosis*, 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 funkcije 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 teški i u jako rijetkim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi. To je uglavnom uvijek bio slučaj u 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 u 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 preporuča se periodička procjena funkcija organskih sustava, uključujući bubrežnu, jetrenu i hematopoetsku funkciju.

Rijetko je zabilježeno produljenje protrombinskog vremena 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 funkcije 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 nastanka amoksicilinom izazvane kristalurije. U bolesnika sa 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 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 kod kojih je naknadno dokazano da nemaju *Aspergillus* infekciju. Zabilježene su križne reakcije polisaharida koji ne potječu od roda *Aspergillus* i polifuranoza u Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testovima. Stoga se pozitivni rezultati testova u bolesnika koji primaju amoksicilin i klavulansku kiselinu trebaju tumačiti s oprezom i potvrditi drugom dijagnostičkom metodom.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

- Ovaj lijek sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.
- Ovaj lijek sadrži glukoze. Bolesnici s rijetkom malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.
- Ovaj lijek sadrži 2,071 mg natrijevog benzoata u 5 ml oralne suspenzije.
- Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 5 ml oralne suspenzije, tj. zanemarive količine natrija.

- Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol u tragovima. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije. Veliki volumeni trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, osobito u osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, trudnica ili dojilja zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza). U male djece (mlađe od 3 godine) povećan je rizik akumulacije benzilnog alkohola.

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, zabilježeni su 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 kod uvođenja ili ukidanja amoksicilina. Osim toga, možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata, uzrokujući pri tome moguće povećanje toksičnosti.

Probenecid

Ne preporučuje se istodobna primjena probenecida. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istodobna primjena može rezultirati povišenim i produljenim koncentracijama 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) neposredno prije primjene sljedeće doze mofetilmikofenolata. 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 istodobne primjene 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 koje su imale prsnuće plodovih ovoja prije termina, zabilježeno je da profilaktička upotreba amoksicilina i klavulanske kiseline može biti povezana s povišenim rizikom nekrotizirajućeg enterokolitisa u novorođenčadi.

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

Dojenje

Obje djelatne tvari se izlučuju u majčino mlijeko (nije poznat utjecaj klavulanske kiseline na dojenče). Posljedično, moguće su dijareja i gljivična infekcija mukoznih membrana kod dojenčeta, što može rezultirati prestankom dojenja. Također se mora uzeti u obzir mogućnost preosjetljivosti.

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 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 dijareja, mučnina i povraćanje.

Tablični prikaz nuspojava

Prijavljene nuspojave proizlaze iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka Klavax BID u promet te su razvrstane 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 ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

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

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<u>Klasifikacija organskih sustava</u>	<u>Učestalost</u>
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
Aseptični meningitis	Nepoznato
Srčani poremećaji	
Kounisov sindrom	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	
Dijareja	Često
Mučnina ²	Često
Povraćanje	Često
Indigestija	Manje često

Antibiotikom izazvan kolitis ³	Nepoznato
Crni naizgled dlakavi jezik	Nepoznato
Promijenjena boja zubi ⁹	Nepoznato
Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom	Nepoznato
Akutni pankreatitis	Nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	
Povišenje vrijednosti AST i/ili ALT ⁴	Manje često
Hepatitis ⁵	Nepoznato
Kolestatska žutica ⁵	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva⁶	
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 (AGEP) ¹	Nepoznato
Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato
Simetrični intertriginozni i pregibni egzantem povezan s lijekom (SDRIFE) (babunski sindrom)	Nepoznato
Linearna IgA bolest	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Intersticijski nefritis	Nepoznato
Kristalurijs ⁷ (uključujući akutno oštećenje bubrega)	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. ³ Uključuje pseudomembranozni i hemoragijski kolitis (vidjeti dio 4.4.) ⁴ Umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a zabilježeno je u bolesnika koji su liječeni betalaktamskom skupinom antibiotika, ali njihov značaj je nepoznat ⁵ Ovi događaji 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. ⁹ Površinska promjena boje zubi rijetko je zabilježena u djece. Dobra oralna higijena može pomoći u sprječavanju promjene boje zubi, s obzirom da se obično može ukloniti četkanjem.	

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 kristalurijs koja u nekim slučajevima može izazvati zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4.).

Konvulzije se mogu pojaviti u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili onih koji primaju visoke doze.

Amoksisicilin precipitira u urinarni kateter, pogotovo nakon intravenske primjene visokih doza. 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.

Amoksisicilin 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

Amoksisicilin je polusintetski penicilin (betalaktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (često se odnosi na penicilin-vezujuće proteine (engl. *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 beta-laktamazama koje proizvode rezistentne bakterije, tako da spektar njegovog djelovanja ne obuhvaća bakterije koje proizvode te enzime.

Klavulanska kiselina je beta-laktam, strukturno sličan penicilinima. Inaktivira neke beta-laktamaze i time sprječava inaktivaciju amoksicilina. Sama klavulanska kiselina ima slab klinički značajan antibakterijski 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 amoksisicilin 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 ili doprinijeti bakterijskoj rezistenciji, posebno kod Gram-negativnih bakterija.

Prijelomne točke za ispitivanje osjetljivosti

Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antibiotike (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) utvrdio je kriterije za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija za ispitivanje osjetljivosti na amoksisicilin/klavulansku kiselinu, koji su navedeni ovdje:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 rezistencije tolika da je korist agensa za neke tipove infekcija upitna.

Uobičajeno osjetljive vrste
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin) [‡] Koagulaza negativni stafilokoki (osjetljivi na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i ostali beta-hemolitički streptokoki <i>Streptococcus viridans</i> skupina <u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Vrste za koje stečena rezistencija može biti problem
<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>
Prirodno rezistentni organizmi
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Ostali mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije [‡] Svi stafilokoki rezistentni na meticilin, rezistentni su na amoksicilin i klavulansku kiselinu ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> koji su rezistentni na penicilin, ne smiju se liječiti 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

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

Ispod su prikazani farmakokinetički rezultati ispitivanja u kojem su amoksisicilin i klavulanska kiselina (tablete od 875 mg/125 mg primijenjene dva puta dnevno) primjenjivani na grupi zdravih dobrovoljaca natašte.

Srednja vrijednost ($\pm$ SD) farmakokinetičkih parametara					
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)
Amoksisicilin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
Klavulanska kiselina					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 $\pm$ 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 $\pm$ 3,04	0,96 $\pm$ 0,12
AMX – amoksisicilin, CA – klavulanska kiselina					
* Medijan (raspon)					

Koncentracije amoksisicilina i klavulanske kiseline u serumu postignute lijekom Klavax BID jednake su onima postignutima nakon peroralne primjene zasebnih ekvivalentnih doza amoksisicilina i klavulanske kiseline.

Distribucija

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

Nakon intravenske primjene, amoksisicilin i klavulanska kiselina mogu se otkriti u žučnom mjehuru, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu te sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, žuči i gnoju. Amoksisicilin se adekvatno ne raspodjeljuje u cerebrospinalnu tekućinu.

Iz ispitivanja na životinjama ne postoje dokazi o značajnom zadržavanju bilo kojeg derivata djelatnih tvari u nekom tkivu.

Amoksisicilin se, kao i većina penicilina, može naći u majčinom mlijeku. Klavulanska kiselina se može naći u majčinom mlijeku u tragovima (vidjeti dio 4.6.).

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksisicilina je putem bubrega, dok se klavulanska kiselina eliminira bubrezima i drugim mehanizmima.

Amoksisicilin i klavulanska kiselina imaju srednje poluvrijeme eliminacije oko jedan sat i srednji ukupni klirens oko 25 l/h u zdravih dobrovoljaca. Urinom se u nepromijenjenom obliku izluči približno 60-70% amoksisicilina i približno 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% amoksisicilina i 27-60% klavulanske kiseline tijekom perioda od 24 sata. Najveća količina klavulanske kiseline izluči se tijekom prva 2 sata nakon primjene.

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

Dob

Poluvrijeme eliminacije amoksisicilina je slično za djecu u dobi od oko 3 mjeseca do 2 godine, kao i za stariju djecu i odrasle. Kod vrlo male djece (uključujući prijevremeno rođenu novorođenčad) ne smije se primjenjivati lijek više od dva puta dnevno tijekom prvog tjedna života, s obzirom na nedovoljno razvijen mehanizam bubrežne eliminacije. Obzirom na veću vjerojatnost smanjene bubrežne funkcije u starijih bolesnika, treba pripaziti na odabir doze i korisno je pratiti bubrežnu funkciju.

Spol

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

Oštećenje funkcije bubrega

Ukupan klirens amoksisicilina i klavulanske kiseline iz seruma se smanjuje proporcionalno sa smanjenjem bubrežne funkcije. Smanjenje klirensa je izraženije za amoksisicilin nego za klavulansku kiselinu, s obzirom da se veći udio amoksisicilina eliminira putem bubrega. Stoga doziranje u ljudi s oštećenjem funkcije bubrega mora spriječiti pretjeranu akumulaciju amoksisicilina, uz održavanje dovoljne količine klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje funkcije jetre

Lijek treba dozirati s oprezom bolesnicima s oštećenjem funkcije 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 reproduktivne toksičnosti.

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

Nije provedeno ispitivanje kancerogenosti kombinacije amoksisicilina i klavulanske kiseline ili zasebnih djelatnih tvari.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina, bezvodna
natrijev citrat, dihidrat
natrijev benzoat (E211)
celuloza, mikrokristalična + karmelozanatrij
ksantanska guma
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
silicijev dioksid
aroma maline (Frambuesa Luctadry 5304 A: uključujući glukozu i benzilni alkohol)

saharoza

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Prašak za oralnu suspenziju: 3 godine.

Rekonstituirana suspenzija: 7 dana.

Rekonstituiranu suspenziju čuvati do 7 dana u hladnjaku (2°C – 8°C).

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prašak za oralnu suspenziju čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka, vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena boca od 100 ml koja sadrži 17,5 g praška za pripremu 70 ml oralne suspenzije, s polietilenskim zatvaračem i s priloženom mjernom žličicom.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

Priprema suspenzije:

Bočicu s praškom protresti, uliti 59 ml vode u dva dijela i sadržaj mućkati dok ne nastane jednolična suspenzija.

Rekonstituirana suspenzija je homogena, bijela do krem obojena, mirisa na malinu.

Prije svake uporabe sadržaj dobro promućkati.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10 000 Zagreb

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

HR-H-558237914

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. studenoga 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. travnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. kolovoza 2025.