

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

KLAVOBEL 500 mg/125 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg amoksicilina u obliku amoksicilin trihidrata i 125 mg klavulanske kiseline u obliku kalijevog klavulanata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, ovalna, filmom obložena tableta, dimenzija 20 mm × 9,5 mm, s oznakom „A“ na jednoj strani i oznakom „64“ na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

KLAVOBEL je namijenjen liječenju sljedećih infekcija u odraslih i djece (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i 5.1.):

- akutnog bakterijskog sinuitisa (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, posebno osteomijelitisa.

Potrebno je obratiti pažnju na službene smjernice o odgovarajućem korištenju antibiotika.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doze su izražene kao sadržaj amoksicilina i klavulanske kiseline osim kada su doze navedene kao zasebne komponente. Pri odabiru doze KLAVOBEL tableta u liječenju 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 u daljnjem tekstu).

Prema potrebi treba razmotriti primjenu drugih doza KLAVOBEL tableta (npr. onih koje osiguravaju više doze amoksicilina i/ili druge omjere amoksicilina u odnosu na klavulansku kiselinu)\* (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

\*U RH su dostupni KLAVOBEL BID 875 mg/125 mg filmom obložene tablete i KLAVOBEL 500 mg/125 mg filmom obložene tablete.

Za odrasle i djecu  $\geq 40$  kg KLAVOBEL tablete osiguravaju ukupnu dnevnu dozu od 1500 mg amoksicilina i 375 mg klavulanske kiseline pri preporučenom doziranju. Za djecu tjelesne težine  $< 40$  kg KLAVOBEL osigurava dnevnu dozu od 2400 mg amoksicilina i 600 mg klavulanske kiseline pri preporučenom doziranju.

Trajanje liječenja trebalo bi odrediti prema odgovoru bolesnika na liječenje. Neke infekcije (npr. osteomijelitis) zahtijevaju dulje razdoblje liječenja. Liječenje ne bi trebalo trajati dulje od 14 dana bez ponovnog liječničkog pregleda (vidjeti dio 4.4. koji se odnosi na produljenu terapiju).

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

Doza od 500 mg/125 mg tri puta na dan.

#### Djeca $< 40$ kg

20 mg/5 mg/kg tjelesne težine dnevno do 60 mg/15 mg/kg tjelesne težine dnevno, podijeljeno u tri doze.

Budući da se tableta ne može podijeliti, djeca lakša od 25 kg ne smiju koristiti KLAVOBEL tablete.

Djeca u dobi 6 godina ili manje trebala bi se liječiti oralnom suspenzijom.

#### Starije osobe

U starijih osoba nije potrebna prilagodba doze.

#### Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Prilagodba doze temelji se na maksimalnoj preporučenoj dozi amoksicilina.

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $> 30$  ml/min) nije potrebna prilagodba doze.

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

klirens kreatinina 10-30 ml/min	500 mg/125 mg dva puta dnevno
klirens kreatinina $< 10$ ml/min	500 mg/125 mg jednom dnevno
hemodijaliza	500 mg/125 mg svakih 24 sata, uz 500 mg/125 mg tijekom dijalize, ponavlja se na kraju dijalize (kada su koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline snižene)

#### Djeca $< 40$ kg

klirens kreatinina 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg dva puta dnevno (maksimalno 500 mg/125 mg dva puta dnevno)
klirens kreatinina $< 10$ ml/min	15 mg/3,75 mg/kg jednokratno (maksimalno 500 mg/125 mg jednom dnevno)
hemodijaliza	15 mg/3,75 mg/kg jednom dnevno Prije hemodijalize 15 mg/3,75 mg/kg. Kako bi se vratila razina lijeka u cirkulaciji, 15 mg/3,75 mg/kg treba dati nakon hemodijalize.

H A L M E D  
27 - 04 - 2023  
O D O B R E N O

### Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Potreban je oprez prilikom primjene KLAVOBEL tableta u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, kao i redovito praćenje jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

### Način primjene

KLAVOBEL se primjenjuje peroralno.

KLAVOBEL treba uzeti na početku obroka kako bi se smanjila mogućnost pojave gastrointestinalnih nuspojava, te se optimizirala apsorpcija amoksicilina/klavulanske kiseline.

Terapija se može započeti parenteralno sukladno Sažetku opisa svojstava lijeka za intravenski oblik drugog proizvođača te nastaviti s oralnim lijekom.

## **4.3 Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatne tvari, penicilin 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
- anamnestički podaci o pojavi žutice, odnosno poremećaja funkcije jetre prilikom prethodne primjene amoksicilina i klavulanske kiseline (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 penicilin, cefalosporin 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 te reakcije nastupiti u bolesnika koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti na penicilin i u bolesnika s atopijom. Ako se pojavi alergijska reakcija, mora se prekinuti liječenje amoksicilinom/klavulanskom kiselinom i uvesti prikladna alternativna terapija.

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.

KLAVOBEL nije prikladan za upotrebu kada postoji visok rizik da pretpostavljeni patogeni imaju rezistenciju na betalaktame koja nije posredovana betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. KLAVOBEL se ne smije 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 bi se trebali 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 pustulom na početku liječenja može biti simptom akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti dio 4.8.). Ova reakcija zahtijeva prestanak liječenja KLAVOBEL tabletama, te je kontraindicirana bilo kakva daljnja primjena amoksicilina.

Kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s dokazom oštećenja funkcije jetre (vidjeti dio 4.2.).

Poremećaji funkcije jetre pretežno su zabilježeni u muškaraca i starijih bolesnika i mogu se povezati s produljenim liječenjem. Rijetko su zabilježeni u djece. U svim populacijama znakovi i simptomi se obično pojavljuju tijekom ili kratko nakon prestanka liječenja, ali u nekim slučajevima uočavaju se nekoliko tjedana nakon završetka liječenja. Uglavnom su reverzibilni. Poremećaji funkcije jetre mogu biti teški, a u iznimno rijetkim okolnostima su prijavljeni smrtni slučajevi. Uglavnom se radilo o bolesnicima s ozbiljnom osnovnom bolešću ili pri istodobnom uzimanju lijekova s mogućim štetnim učinkom na jetru (vidjeti dio 4.8.).

Kolitis povezan s primjenom antibiotika prijavljen je kod gotovo svih antibakterijskih lijekova, uključujući amoksicilin. Može se javljati u rasponu od blagog do po život opasnog (vidjeti dio 4.8.). Stoga je važno uzeti u obzir 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 KLAVOBEL tabletama, posavjetovati se s liječnikom i započeti prikladnu terapiju. U ovom slučaju su kontraindicirani antiperistaltici.

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

Rijetko je zabilježeno produljeno protrombinsko vrijeme u bolesnika koji primaju amoksicilin i klavulansku kiselinu. Potrebno je provoditi odgovarajuće praćenje kod istodobne primjene antikoagulansa. Može biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa kako bi se održao željeni stupanj antikoagulacije (vidjeti dio 4.5. i 4.8.).

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega potrebna je prilagodba doze ovisno o stupnju oštećenja (vidjeti dio 4.2.).

U bolesnika sa smanjenim izlučivanjem mokraće vrlo je rijetko zabilježena kristaluriya (uključujući akutno oštećenje bubrega), pretežno kod parenteralne terapije. Tijekom primjene visokih doza amoksicilina preporučuje se održavati odgovarajući unos tekućine i izlučivanje mokraće, kako bi se smanjila mogućnost razvoja kristaluriye uzrokovane primjenom amoksicilina. U bolesnika s mokraćnim kateterom treba redovito provjeravati prohodnost katetera (vidjeti dio 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 KLAVOBEL tabletama 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.

#### **KLAVOBEL sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, 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, u literaturi su opisani slučajevi s povišenim INR-om (internacionalni normalizirani omjer) 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 uzrokujući pri tome moguće povećanje toksičnosti.

#### Probenecid

Ne preporučuje se istodobna primjena KLAVOBEL tableta i probenecida, jer probenecid smanjuje tubularnu sekreciju amoksicilina, a to može dovesti do povećane koncentracije i usporene eliminacije amoksicilina, 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 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 prilagodba doze mikofenolne kiseline nije nužna ukoliko je odsutna klinički vidljiva disfunkcija transplantata. Međutim, potrebno je pažljivo kliničko praćenje tijekom primjene kombinacije i ubrzo nakon liječenja antibioticima.

### **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 povećani rizik nastanka kongenitalnih malformacija. U jednom ispitivanju provedenom na ženama s prijevremenim prsnućem plodovih ovoja zabilježeno je da profilaktička primjena kombinacije amoksicilina i klavulanske kiseline može biti povezana s povećanim rizikom nekrotizirajućeg enterokolitisa u novorođenčadi.

Potrebno je izbjegavati primjenu KLAVOBEL tableta tijekom trudnoće, osim ako liječnik smatra da je liječenje neophodno.

#### Dojenje

Obje djelatne tvari se izlučuju u majčino mlijeko (nije poznat utjecaj klavulanske kiseline na dojenče). Posljedično je moguća pojava proljeva i gljivične infekcije mukoznih membrana u dojenčeta pa je potrebno prekinuti dojenje.

Amoksicilin i klavulanska kiselina smiju se primjenjivati tijekom dojenja samo nakon što 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. Moguće su 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.

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

Učestalost nuspojava je klasificirana 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 ( $< 1/10\ 000$ ) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka).

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Mukokutana kandidijaza	Često
Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Rijetko
Trombocitopenija	Rijetko
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznato
Hemolitička anemija	Nepoznato
Produljeno vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme <sup>1</sup>	Nepoznato
<b>Poremećaji imunološkog sustava<sup>10</sup></b>	
Angioneurotski edem	Nepoznato
Anafilaksija	Nepoznato
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Omaglica	Manje često
Glavobolja	Manje često
Reverzibilna hiperaktivnost	Nepoznato
Aseptički meningitis	Nepoznato
Konvulzije <sup>2</sup>	Nepoznato
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Dijareja	Vrlo često
Mučnina <sup>3</sup>	Često
Povraćanje	Često
Indigestija	Manje često
Antibiotikom izazvan kolitis <sup>4</sup>	Nepoznato

Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom	Nepoznato
Crni naizgled dlakavi jezik	Nepoznato
Akutni pankreatitis	Nepoznato
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Povišenje vrijednosti AST i/ili ALT <sup>5</sup>	Manje često
Hepatitis <sup>6</sup>	Nepoznato
Kolestatska žutica <sup>6</sup>	Nepoznato
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva<sup>7</sup></b>	
Kožni osip	Manje često
Pruritus	Manje često
Urtikarija	Manje često
<i>Erythema multiforme</i>	Rijetko
Stevens-Johnsonov sindrom	Nepoznato
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato
Bulozni eksfolijativni dermatitis	Nepoznato
Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP) <sup>9</sup>	Nepoznato
Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato
Linearna IgA bolest	Nepoznato
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Intersticijski nefritis	Nepoznato
Kristalurijs <sup>8</sup> (uključujući akutno oštećenje bubrega)	Nepoznato
<b>Srčani poremećaji</b>	
Kounisov sindrom	Nepoznato
<sup>1</sup> Vidjeti dio 4.4 <sup>2</sup> Vidjeti dio 4.4 <sup>3</sup> Mučnina je češće povezana s visokim oralnim dozama. Prisutni poremećaji probavnog sustava mogu se smanjiti uzimanjem KLAVOBEL tableta 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 njihovo značenje nije poznato. <sup>6</sup> Ovi slučajevi su zabilježeni i tijekom primjene drugih penicilina i cefalosporina (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 4.3 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 radnika 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

U slučaju predoziranja mogu se javiti gastrointestinalni simptomi te 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 javiti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili u onih koji primaju visoke doze.

Amoksicilin se precipitira u urinarni kateter, pogotovo nakon intravenske primjene visoke doze. Potrebno je redovito provjeravati prohodnost (vidjeti dio 4.4.).

#### Liječenje predoziranja

Gastrointestinalni simptomi mogu se liječiti simptomatski 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 engl. *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. Međutim, amoksicilin je podložan razgradnji djelovanjem beta-laktamaza, stoga spektar njegova djelovanja ne obuhvaća bakterije koje proizvode te enzime.

Klavulanska kiselina je beta-laktamski antibiotik, strukturalno sličan penicilinima, koji inaktivira neke beta-laktamaze i time sprječava inaktivaciju amoksicilina. Sama klavulanska kiselina ima slab klinički koristan protubakterijski učinak.

#### PK/PD odnos

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

#### Mehanizam otpornosti

Dva glavna mehanizma otpornosti na amoksicilin i klavulansku kiselinu su:

- inaktivacija onim bakterijskim betalaktamazama 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 otpornost ili joj doprinijeti, posebno kod Gram-negativnih bakterija.

#### Prijelomna točka

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

Mikroorganizam	Prijelomna točka osjetljivosti ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	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>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> <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 se odnose na koncentraciju amoksicilina. Određena je fiksna koncentracija klavulanske kiseline u svrhu ispitivanja osjetljivosti, a 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) £

Koagulaza negativni stafilokok (osjetljiv na meticilin)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* i ostali beta-hemolitički streptokoki

*Streptococcus viridians* skupina

#### Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

#### Anaerobni mikroorganizmi

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella* spp.

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

#### Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

*Enterococcus faecium* \$

#### Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

### **Prirodno otporni organizmi**

#### Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

*Acinetobacter* sp.

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter* sp.

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas* sp.

*Serratia* sp.

*Stenotrophomonas maltophilia*

### **Ostali mikroorganizmi**

*Clamydophila pneumoniae*

*Clamydophila psittaci*

*Coxiella burnetti*

*Mycoplasma pneumoniae*

§ Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma otpornosti.

£ Svi stafilokoki otporni na meticilin otporni su na amoksicilin i klavulansku kiselinu

<sup>1</sup> Sojevi *Streptococcus pneumoniae* koji su otporni na penicilin ne bi trebali biti liječeni KLAVOBEL-om (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 peroralne primjene. Apsorpcija je optimalna ako se KLAVOBEL 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 500 mg/125 mg davane dva puta dnevno) primjenjivani na skupini zdravih dobrovoljaca natašte.

<b>Srednja vrijednost (<math>\pm</math> SD) farmakokinetički parametri</b>					
Primijenjena djelatna tvar(i)	Doza	$C_{max}$	$T_{max}$ *	AUC(0-24h)	$T_{1/2}$
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
<b>Amoksicilin</b>					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19	1,5	53,5	1,15
		$\pm 2,26$	(1,0-2,5)	$\pm 8,87$	$\pm 0,20$
<b>Klavulanska kiselina</b>					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40	1,5	15,72	0,98
		$\pm 0,83$	(1,0-2,0)	$\pm 3,86$	$\pm 0,12$
AMX – amoksicilin, CA – klavulanska kiselina					
*Medijan (raspon)					

Koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu postignute kombinacijom amoksicilin/klavulanska kiselina jednake su onima postignutima nakon peroralne 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. Prividni volumen distribucije je otprilike 0,3-0,4 l/kg za amoksicilin i otprilike 0,2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primjene amoksicilin i klavulanska kiselina mogu se otkriti u žučnom mjehuru, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu, sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, te žuči i gnoju. Amoksicilin 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. Amoksicilin se, kao i većina penicilina, može naći u majčinom mlijeku. Klavulanska kiselina se može naći u majčinom mlijeku u tragovima (vidjeti dio 4.6.).

Amoksicilin i klavulanska kiselina prolaze placentnu barijeru (vidjeti dio 4.6.).

#### Biotransformacija

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

#### Eliminacija

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

Amoksicilin i klavulanska kiselina imaju srednje poluvrijeme eliminacije otprilike jedan sat i srednji ukupni klirens oko 25 l/h kod zdravih ljudi. Urinom se u nepromijenjenom obliku izluči približno 60-70% amoksicilina i približno 40-65% klavulanske kiseline tijekom prvih 6 sati nakon primjene jedne tablete u dozi 250 mg/125 mg ili 500 mg/125 mg. Različitim ispitivanjima je dokazano da se urinom izluči 50-85% amoksicilina i 27-60% klavulanske kiseline tijekom razdoblja od 24 sata. Najveća količina klavulanske kiseline izluči se tijekom prva dva sata nakon primjene.

#### Životna dob

Poluvrijeme eliminacije amoksicilina je slično za djecu dobi otprilike 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 pacijenata s obzirom da je veća vjerojatnost da imaju smanjenu bubrežnu funkciju te je korisno pratiti istu.

#### Spol

Nakon oralne primjene amoksicilin/klavulanska kiselina u zdravih muškaraca i žena, spol nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku amoksicilina niti klavulanske kiseline.

#### Oštećenje bubrega

Ukupan 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 se doziranjem kod ljudi s oštećenjem bubrega mora spriječiti pretjerana akumulacija amoksicilina uz održavanje odgovarajuće razine klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.2.).

#### Oštećenje jetre

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

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne pokazuju opasnost za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i toksičnog učinka na reprodukciju.

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

Nije provedeno ispitivanje kancerogenosti amoksicilina i klavulanske kiseline.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

*Jezgra tablete:*

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

*Film ovojnica:*

hipromeloza  
boja titanijev dioksid (E171)  
makrogol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nisu poznate.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

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

Čuvati u originalnom pakiranju.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

14 (2x7) tableta u oPA/Al/PVC//Al blisteru.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

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

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.

<b>H A L M E D</b>
27 - 04 - 2023
<b>ODOBRENO</b>

Ulica Danica 5  
48 000 Koprivnica

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-598646736

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

Datum prvog odobrenja: 02. travanj 2010.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. srpanj 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

27. travnja 2023.

<b>H A L M E D</b>
<b>27 - 04 - 2023</b>
<b>ODOBRENO</b>