

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Klavocin DT 875 mg/125 mg tablete za oralnu suspenziju/raspadljive tablete za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta za oralnu suspenziju/raspadljiva tableta za usta sadrži 875 mg amoksicilina u obliku amoksicilin trihidrata i 125 mg klavulanatne kiseline u obliku kalijevog klavulanata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta za oralnu suspenziju/raspadljiva tableta za usta sadrži aromu slatke naranče (sadrži propilenglikol E1520 te sulfite (<10 ppm sumporovog dioksida E220)).

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu suspenziju/raspadljiva tableta za usta.

Žučkastosmeđe, melirane, ovalne tablete približnih dimenzije 13 mm x 25 mm, aromatičnog mirisa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Klavocin DT je namijenjen za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece (vidjeti dio 4.2., 4.4. i 5.1.):

- akutnog bakterijskog sinusitisa (odgovarajuće dijagnosticiranog)
- akutnog otitis media
- akutnih egzacerbacija kroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticiranih)
- izvan bolničkih pneumonija
- cistitisa
- pijelonefritisa
- infekcija kože ili mekog tkiva, posebice celulitisa, ugriza životinja, teških dentalnih apscesa sa širećim celulitisom
- infekcije kostiju i zglobova, posebice osteomijelitisa

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doze su izražene kao sadržaj amoksicilina i klavulanatne kiseline osim kada su doze navedene kao zasebne komponente.

Kod odabira doze Klavocina DT u liječenju pojedinačnih infekcija treba uzeti u obzir:

- očekivane patogene i njihovu vjerojatnu osjetljivost na antibiotike (vidjeti dio 4.4.)
- težinu i mjesto infekcije
- dob, tjelesnu težinu i bubrežnu funkciju bolesnika kao što je dolje prikazano.

Ako je potrebno, treba razmotriti primjenu drugih doza Klavocina DT (npr. onih koji osiguravaju veće doze amoksicilina i/ili druge omjere amoksicilina u odnosu na klavulansku kiselinu) - vidjeti dio 4.4. i 5.1.

Za odrasle i djecu ≥ 40 kg, ovaj oblik Klavocina DT osigurava ukupnu dnevnu dozu od 1750 mg amoksicilina/250 mg klavulanske kiseline ako se uzima 2 puta na dan, a dozu od 2625 mg amoksicilina/375 mg klavulanske kiseline ako se uzima 3 puta na dan, kada se primjenjuje kako je niže preporučeno.

Za djecu < 40 kg ovaj oblik Klavocina DT osigurava maksimalnu dnevnu dozu od 1000-2800 mg amoksicilina/143-400 mg klavulanske kiseline, kada se primjenjuje kako je niže preporučeno.

Ako se smatra da je na dan potrebno primijeniti veću dozu amoksicilina preporučuje se odabrati drugi oblik kako bi se izbjegla primjena nepotrebnih visokih dnevnih doza klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.4 i 5.1.).

Odrasli i djeca ≥ 40 kg

Preporučene doze:

- standardna doza: (za sve indikacije) 875 mg/125 mg dva puta na dan
- više doza: (posebno kod infekcija kao što su otitis media, sinusitis, infekcije donjih dišnih putova i urinarnog trakta): 875 mg/125 mg tri puta na dan.

Djeca < 40 kg

Djeca se mogu liječiti sa Klavocin DT tabletama ili Klavocin BID sirupom.

Preporučene doze:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dan do 45 mg/6,4 mg/kg/dan koje se daju kao dvije zasebne doze
- do 70 mg/10 mg/kg/dan koje se daju kao dvije zasebne doze kod nekih infekcija kao što su otitis media, sinusitis i infekcije donjih dišnih putova.

Budući da se tableta ne može podijeliti, djeca lakša od 25 kg ne smiju koristiti 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	21.9	25	29.2	35	12.5 – 22.5 (do 35)
Klavulanska kiselina [mg/kg tjelesne težine] po pojedinačnoj dozi	3.1	3.6	4.2	5	1.8 – 3.2 (do 5)

Nema dostupnih kliničkih podataka za Klavocin DT oblik 7:1 koji se odnosi na doze više od 45 mg/6,4 mg/kg na dan za djecu mlađu od 2 godine.

Nema dostupnih kliničkih podataka za Klavocin DT oblik 7:1 za djece mlađu od 2 mjeseca. Stoga se ne može predložiti doziranje za tu populaciju.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Doziranje u bolesnika s oštećenjem bubrega

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

U bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min, primjena Klavocina DT s omjerom amoksicilina i klavulanske kiseline 7:1 se ne preporučuje, budući da ne postoje preporuke za prilagođavanje doze.

Doziranje u bolesnika s oštećenjem jetre

U bolesnika s oštećenjem jetre, tablete Klavocin DT treba primjenjivati s oprezom, a funkciju jetre treba pratiti u pravilnim razmacima (vidjeti dio 4.3 i 4.4.).

Način primjene

Tablete Klavocin DT se primjenjuju oralno.

Tabletu treba uzeti na početku obroka da bi se smanjila mogućnost probavnih smetnji i omogućila bolja apsorpcija.

Liječenje započeto parenteralno može se nastaviti tabletama Klavocin DT.

Tablete se mogu otopiti u pola čaše vode prije uzimanja ili se otope u ustima i progutaju.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, bilo koji penicilin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška neposredna reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaksija) na drugi beta-laktamski antibiotik (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam).

Žutica ili oštećenje jetre zbog primjene amoksicilina i klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.8.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije započinjanja liječenja amoksicilinom i klavulanskom kiselinom treba pažljivo ispitati postojanje prijašnjih reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili na druge beta-laktamske antibiotike (vidjeti dio 4.3. i 4.8.).

U bolesnika koji se liječe penicilinom zabilježene su ozbiljne, a ponekad sa smrtnim ishodom reakcije 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.). Vjerojatnost pojave takvih reakcija veća je u osoba s anamnezom preosjetljivosti na peniciline i u bolesnika s atopijom. Ako se pojavi alergijska reakcija, liječenje amoksicilinom i klavulanskom kiselinom treba prekinuti 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 uzrokovana mikroorganizmima osjetljivim na amoksicilin treba razmotriti prijelaz s liječenja amoksicilinom i klavulanskom kiselinom na amoksicilin u skladu sa službenim smjernicama.

Ovaj oblik Klavocina DT nije prikladan za primjenu kada postoji visoki rizik da su pretpostavljeni uzročnici rezistentni na beta-laktamske antibiotike koja nije posredovana betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Ovaj lijek se ne bi smio koristiti za liječenje infekcija uzrokovanim bakterijom *S. pneumoniae* rezistentnom na penicilin.

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

Amoksicilin i klavulansku kiselinu treba izbjegavati ako se sumnja na infektivnu mononukleozu s obzirom da se pojava morbiliformnog osipa povezuje s tim stanjem nakon primjene amoksicilina.

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

Produljeno uzimanje može 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 Klavocinom DT i kontraindicira bilo kakvu daljnju primjenu amoksicilina.

Ovaj lijek treba s oprezom primjenjivati u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2., 4.3. i 4.8.).

Problemi povezani s jetrom zabilježeni su pretežno u muškaraca i starijih bolesnika i mogu biti povezani s produljenim liječenjem. Rijetko su zabilježeni u djece. U svim populacijama znakovi i simptomi se obično javljaju tijekom ili kratko nakon prestanka liječenja, ali u nekim slučajevima ne postaju vidljivi do nekoliko tjedana nakon završetka liječenja. Uglavnom su reverzibilni. Problemi s jetrom mogu biti ozbiljni i u izuzetno rijetkim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi. To se obično javlja u bolesnika s ozbiljnom temeljnom bolesti ili u onih koji su istodobno uzimali lijekove za koje se zna da utječu na jetru (vidjeti dio 4.8.).

Kolitis povezan s primjenom antibiotika prijavljen je kod gotovo svih antibakterijskih uzročnika, 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, liječenje Klavocinom DT treba odmah prekinuti, posavjetovati se s liječnikom i započeti prikladnu terapiju. U ovom slučaju kontraindicirani su antiperistaltici.

Tijekom dugotrajnog liječenja preporučuje se periodično provjeravati funkciju organskih sustava, uključujući bubrežnu, jetrenu i hematopoetsku funkciju.

Rijetko je zabilježeno produljeno protrombinsko vrijeme u bolesnika koji su dobivali amoksicilin i klavulansku kiselinu. Treba primijeniti propisno praćenje kod istodobne primjene antikoagulansa.

Kada se istovremeno primjenjuju antikoagulansi bolesnike treba nadzirati. Ponekad može biti potrebno prilagoditi dozu antikoagulansa kako bi se održala željena razina antikoagulacije (vidjeti dio 4.5. i 4.8.).

U bolesnika s oštećenjem bubrega, doziranje treba prilagoditi stupnju poremećaja (vidjeti dio 4.2.).

U bolesnika sa smanjenim izlučivanjem mokraće, vrlo rijetko je primijećena kristaluriya (uključujući akutno oštećenje bubrega), pretežno kod parenteralnog liječenja. Kod primjene visokih doza amoksicilina, treba održavati odgovarajući unos tekućine i izlučivanje mokraće kako bi se smanjila mogućnost pojave kristaluriye uzrokovane amoksicilinom. U bolesnika s urinarnim kateterom treba redovito provjeravati prohodnost (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9.).

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

Prisutnost klavulanske kiseline u Klavocinu DT može uzrokovati nespecifično vezanje IgG i albumina na membrane eritrocita što dovodi do lažno pozitivnog Coombsovog testa.

Zabilježeni su pozitivni rezultati Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testova u bolesnika koji uzimaju kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline, a u kojih je naknadno dokazano da nemaju *Aspergillus* infekciju. Zabilježene su križne reakcije polisaharida koji ne potječu od roda *Aspergillus* i polifuranoza u Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testovima. Stoga se pozitivni rezultati testova u bolesnika koji primaju amoksicilin i klavulansku kiselinu trebaju tumačiti s oprezom i potvrditi s drugim dijagnostičkim metodama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sulfiti (<10 ppm sumporovog dioksida E220)

Rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

Natrij

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 prijavljenih interakcija. Međutim, u literaturi postoje slučajevi s povišenim INR-om (international normalised ratio) u bolesnika koji su na liječenju acenokumarolom ili varfarinom i kojima je propisano liječenje amoksicilinom. Ako je potrebna istodobna primjena, treba pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili INR uz dodavanje ili prekid davanja amoksicilina. Osim toga, možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa (vidjeti dio 4.4. i 4.8.).

Metotreksat

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

Probenecid

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

Mofetilmikofenolat

U bolesnika koji dobivaju mofetilmikofenolat, zabilježeno je smanjenje najniže koncentracije mikofenolne kiseline (MPA) na oko 50%, odmah nakon istodobne oralne primjene amoksicilina s klavulanskom kiselinom. Promjene razine koncentracije neposredno prije davanja sljedeće doze

možda nisu točan pokazatelj promjene u ukupnoj izloženosti MPA. Stoga, promjena doze mofetilmikofenolat obično nije potrebna u odsutnosti kliničkih dokaza disfunkcije presatka. Međutim, strogi klinički nadzor treba biti proveden tijekom kombinacije i kratko nakon liječenja antibiotikom.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na to da lijek ima izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj ili na postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.).

Ograničeni podaci o primjeni amoksicilina i klavulanske kiseline tijekom trudnoće u ljudi ne ukazuju na povećani rizik od kongenitalnih malformacija.

U jedinom ispitivanju u žena koje su imale prsnuce plodnih ovojnica prije termina, zabilježeno je da profilaktička primjena amoksicilina i klavulanske kiseline može biti povezana s povećanim rizikom od nekrotizirajućeg enterokolitisa u novorođenčadi. Treba izbjegavati primjenu u trudnoći, osim u slučaju kada liječnik smatra da je to neophodno potrebno.

Dojenje

Objektne tvari se izlučuju u majčino mlijeko (nisu poznati učinci klavulanske kiseline na dojenčeta). Posljedično, mogući su proljev i gljivična infekcija sluznica u dojenčeta tako da će možda trebati prekinuti dojenje. Amoksicilin i klavulanska kiselina smiju se primjenjivati u dojilja samo ako liječnik procjeni da je korist liječenja veća od mogućeg rizika.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave su proljev, mučnina i povraćanje.

Prijavljene nuspojave proizlaze iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet i razvrstane su prema organskim sustavima (MedDRA).

Nuspojave su klasificirane prema sljedećoj učestalosti pojave:

Vrlo česte ($\geq 1/10$)

Česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

Rijetke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Vrlo rijetke ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije	
mukokutana kandidijaza	često
pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizmima	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
Srčani poremećaji	
Kounisov sindrom	nepoznato

<i>Poremećaji imunološkog sustava¹⁰</i>	
angioneurotski edem	nepoznato
anafilaksija	nepoznato
sindrom sličan serumskoj bolesti	nepoznato
hipersenzitivni vaskulitis	nepoznato
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Omaglica	manje često
glavobolja	manje često
reverzibilna hiperaktivnost	nepoznato
konvulzije ²	nepoznato
aseptični meningitis	nepoznato
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Proljev	vrlo često
mučnina ³	često
povraćanje	često
Indigestija	manje često
kolitis uzrokovan primjenom antibiotika ⁴	nepoznato
crni dlakavi jezik	nepoznato
sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom	nepoznato
akutni pankreatitis	nepoznato
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
povećanje vrijednosti AST i/ili ALT ⁵	manje često
hepatitis ⁶	nepoznato
kolestatska žutica ⁶	nepoznato
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva⁷</i>	
kožni osip	manje često
Pruritus	manje često
Urtikarija	manje često
multiformni eritem	rijetko
Stevens-Johnsonov sindrom	nepoznato
toksična epidermalna nekroliza	nepoznato
bulozni ekfolijativni dermatitis	nepoznato
akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) ⁹	nepoznato
reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	nepoznato
linearna IgA bolest	nepoznato
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
intersticijski nefritis	nepoznato
kristalurija ⁸ (uključujući akutno oštećenje bubrega)	nepoznato
<p>1 vidjeti dio 4.4.</p> <p>2 vidjeti dio 4.4.</p> <p>3 mučnina se češće javlja kod peroralne primjene većih doza. Ukoliko su vidljivi želučano-crijevni poremećaji njih se može umanjiti uzimanjem Klavocina DT na početku obroka.</p> <p>4 uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragijski kolitis, vidjeti dio 4.4.)</p> <p>5 umjereno povećanje primijećeno je u bolesnika liječenih beta-laktamskim antibioticima, ali značaj ovih nalaza nije poznat</p> <p>6 zabilježeni su kod primjene drugih penicilina i cefalosporina, vidjeti dio 4.4.</p> <p>7 ako se pojavi bilo koja reakcija hipersenzitivnog dermatitisa, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.4.).</p> <p>8 vidjeti dio 4.9.</p> <p>9 vidjeti dio 4.4.</p> <p>10 vidjeti dio 4.3. i 4.4.</p>	

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 za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi predoziranja

Mogu se javiti gastrointestinalni simptomi i poremećaji ravnoteže tekućine i elektrolita.

Primijećena je kristalurija uzrokovana amoksicilinom koja u nekim slučajevima može dovesti do zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.4.).

Konvulzije se mogu javiti u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega ili u onih koji primaju visoke doze lijeka.

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

Liječenje intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi se mogu 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: pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; kombinacije penicilina i inhibitora 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) u biosintezi bakterijskog peptidoglikana, sastavnog dijela bakterijske stanične stijenke. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do oslabjele stanične stijenke nakon čega obično slijedi liza i smrt stanice.

Amoksicilin 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 amoksicilina. Sama klavulanska kiselina ima slab klinički antibakterijski učinak.

Farmakodinamički učinci

Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije ($T > MIC$) 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 (PBP) koja smanjuje afinitet antibiotika.

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

Granične koncentracije

Granične minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za amoksicilin i klavulansku kiselinu određene su prema EUCAST-u (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Mikroorganizmi	Granične koncentracije osjetljivosti (µg/ml)		
	Osjetljiv	Srednje osjetljiv	Otporan
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	/	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	/	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	/	> 2
Koagulaza negativni stafilokok ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	/	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1 – 2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	/	/	> 8
Gram-negativni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-pozitivni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Granične koncentracije nevezane za bakterijsku vrstu ¹	≤ 2	4 – 8	> 8

¹ Prikazane vrijednosti se odnose na koncentracije amoksicilina. U svrhu ispitivanja osjetljivosti, koncentracija klavulanske kiseline iznosila je 2 mg/L.

² Prikazane vrijednosti se odnose na koncentracije oksacilina.

³ Vrijednosti graničnih koncentracija u tablici su temeljene na graničnim koncentracijama za ampicilin.

⁴ Granična koncentracija otpornosti > 8 mg/L osigurava da su svi izolati s mehanizmima otpornosti zabilježeni kao otporni.

⁵ Vrijednosti graničnih koncentracija u tablici su temeljene na graničnim koncentracijama za benzilpenicilin.

Učestalost otpornosti za navedene vrste može varirati geografski i u vremenu, te su poželjne lokalne informacije o otpornosti, posebno u liječenju teških infekcija. Ako je potrebno, treba potražiti mišljenje stručnjaka kada je lokalna učestalost otpornosti tolika da je korist lijeka za neke vrste infekcija upitna.

Uobičajeno osjetljive vrste
Aerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)** <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i drugi beta-hemolitički streptokoki <i>Streptococcus viridans</i> skupina
Aerobni, Gram-negativni mikroorganizmi

<i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Vrste čija stečena otpornost može biti problematična
Aerobni, Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecium</i> *
Aerobni, Gram-negativni mikroorganizmi
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Prirodno otporni mikroorganizmi
Aerobni, Gram-negativni mikroorganizmi
<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>
Ostali mikroorganizmi
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

* Prirodna srednja osjetljivost u nedostatku stečenog mehanizma otpornosti.

** Svi meticilin otporni stafilokoki otporni su na amoksicilin i klavulansku kiselinu.

¹ *Streptococcus pneumoniae* koji su otporni na peniciline ne bi trebali biti liječeni kombinacijom amoksicilina i klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.2. i 4.4.).

² Sojevi sa smanjenom osjetljivošću zabilježeni su u nekim zemljama Europe 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 resorbiraju nakon oralne primjene. Apsorpcija Klavocina DT je optimalna kada se uzme na početku obroka. Biodostupnost amoksicilina i klavulanske kiseline

nakon oralne primjene je oko 70%. Koncentracijske krivulje u plazmi za obje komponente su vrlo slične, a vrijeme postizanja maksimalnih plazmatskih koncentracija (T_{max}) u oba slučaja je oko 1 sat.

Niže su prikazani farmakokinetički rezultati studije u kojima su primjenjivani amoksicilin i klavulanska kiselina u zdravih dobrovoljaca natašte u dozi od 875 mg/125 mg tablete 2 puta na dan.

Srednje (± SD) farmakokinetički parametri					
Primijenjena doza	Doza	C max	T max	AUC (0-24h)	T _{1/2}
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoksicilin					
AMX/KA 875/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ± 12,32	1,19 ± 0,21
Klavulanska kiselina					
AMX/KA 875/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0 – 2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12

AMX – amoksicilin; KA – klavulanska kiselina

Koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu postignute Klavocinom DT jednake su onima postignutima nakon oralne primjene zasebnih doza amoksicilina i klavulanske kiseline.

Distribucija

Od ukupnog sadržaja u plazmi na bjelančevine se veže oko 25 % klavulanske kiseline i 18 % amoksicilina. Pravidni volumen distribucije je oko 0,3 – 0,4 L/kg za amoksicilin te oko 0,2 L/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primjene amoksicilin i klavulanska kiselina nađeni su u žučnom mjehuru, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu, sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, žuči i gnoju. Amoksicilin se adekvatno ne distribuira u cerebrospinalnoj tekućini.

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

Amoksicilin i klavulanska kiselina prolaze kroz placentalnu barijeru (vidjeti dio 4.6)

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Srednje poluvrijeme eliminacije amoksicilina i klavulanske kiseline je približno 1 sat, a srednji ukupni klirens je približno 25 L/h u zdravih ljudi. Urinom se u nepromijenjenom obliku izluči 60 – 70 % amoksicilina i približno 40 – 65 % klavulanske kiseline tijekom prvih 6 sati nakon primjene jedne tablete amoksicilin/klavulanska kiselina 250 mg/125 mg ili 500 mg/125 mg. Različita

ispitivanja su pokazala da se urinom izlučuje 50 – 85 % amoksicilina 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 amoksicilina, ali ne odgađa izlučivanje klavulanske kiseline putem bubrega (vidjeti dio 4.5.).

Dob

Poluvrijeme eliminacije amoksicilina slično je u djece u dobi od 3 mjeseca do 2 godine kao i u starije djece i u odraslih. U vrlo male djece (uključujući nedonošćad) u prvom tjednu života, interval primjene lijeka ne smije biti veći od dvaput na dan, zbog nedovoljno razvijene bubrežne eliminacije. Budući da je u starijih bolesnika veća vjerojatnost smanjene bubrežne funkcije, oprez je potreban kod odabira doze te može biti korisno pratiti funkciju bubrega.

Spol

Nakon oralne primjene kombinacije amoksicilin/klavulanska kiselina u zdravih žena i muškarca nisu uočene značajne razlike u farmakokinetici niti amoksicilina niti klavulanske kiseline vezane na spol.

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, jer se veći udio amoksicilina izlučuje putem bubrega. Doziranje u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega treba spriječiti pretjeranu akumulaciju amoksicilina uz održavanje dovoljne količine klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.2.).

Oštećenje jetre

U bolesnika s oštećenjem jetre, lijek treba oprezno dozirati i u pravilnim razmacima pratiti funkciju jetre.

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.

Kod ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza amoksicilina i klavulanske kiseline u pasa zabilježena je nadražena želuca, povraćanje i bezbojnost jezika.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti na Klavocinu DT ili njegovim komponentama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

krospovidon, vrsta A

silicijev dioksid

željezov oksid, žuti (E172)

sukraloza

magnezijev stearat

silificirana mikrokristalična celuloza (98% celuloze, mikrokristalične i 2% silicijevog dioksida, koloidnog, bezvodnog)

aroma slatke naranče (kukuruzni maltodekstrin, arapska guma E414, askorbinska kiselina E300, tvari i pripravci za aromatiziranje i prirodne arome (sadrže propilenglikol E1520, natrij i sulfite (E220))

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi ispod 25° C.

Lijek čuvati u originalnom pakiranju, zaštićeno od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 (5x2) tableta u (Al/Al) blisteru

14 (7x2) tableta u (Al/Al) blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ukloniti u skladu sa propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pliva Hrvatska d.o.o.,

Prilaz baruna Filipovića 25, 10 000 Zagreb

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

HR-H-952642383

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

17.06.2009/30.09.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29. studenoga 2023.