

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Klavocin bid 400 mg + 57 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije, 1 ml oralne suspenzije sadrži 80 mg amoksicilina u obliku amoksicilin trihidrata i 11,4 mg klavulanske kiseline u obliku kalijevog klavulanata.

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:

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 3,3 mg aspartama (E951).

Aroma jagode u ovom lijeku sadrži: maltodekstrin (glukoza), benzilni alkohol i etanol (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju.

Bijeli do svijetložuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Klavocin 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)
- Upale pluća izvanbolnički stečene
- 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 Klavocin 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 Klavocin 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, Klavocin bid oralna suspenzija osigurava najveću ukupnu dnevnu dozu od 1000-2800 mg amoksicilina/143-400 mg klavulanske kiseline kada se primjenjuje kako je preporučeno ispod.

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 Klavocin bid 400 mg + 57 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju, Klavocin bid 875 mg + 125 mg filmom obložene tablete, Klavocin 500 mg + 100 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju te Klavocin 1000 mg + 200 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Djeca \geq 40 kg trebaju se liječiti oblicima lijeka Klavocin bid za odrasle.

Djeca < 40 kg

Djeca se mogu liječiti Klavocin bid tabletama ili oralnom suspenzijom.

Preporučene doze:

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

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

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

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje 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 nije preporučena upotreba lijeka Klavocin bid s omjerom amoksicilina i klavulanske kiseline 7:1 s obzirom da se ne može preporučiti prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

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

Način primjene

Ovaj lijek se primjenjuje kroz usta.

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

Liječenje se može započeti parenteralno prema Sažetku opisa svojstava lijeka za intravenske oblike i nastaviti oralnim oblikom.

Protresite bočicu kako bi se prašak rastresao, dodajte vodu prema uputi, okrenite i protresite. Protresite bočicu prije svakog uzimanja (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 jetre zbog primjene amoksicilina i klavulanske kiseline u anamnezi (vidjeti dio 4.8.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije započinjanja terapije amoksicilinom i klavulanskom kiselinom treba pažljivo ispitati postojanje prijašnjih reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge betalaktame (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

U bolesnika koji se liječe penicilinom zabilježeni su slučajevi ozbiljnih, a ponekad i fatalnih reakcija preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne reakcije i teške kožne nuspojave). Reakcije preosjetljivosti mogu progredirati i do Kounisova sindroma, ozbiljne alergijske reakcije koja može dovesti do infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8.). Vjerojatnije je da će se takve reakcije pojaviti u osoba s anamnezom preosjetljivosti na penicilin i u atopičara. Ako se pojavi alergijska reakcija, mora se prekinuti liječenje amoksicilinom i klavulanskom kiselinom i uvesti prikladno alternativno liječenje.

Prijavljeni su slučajevi sindroma enterokolitisa izazvanog lijekom (engl. drug-induced enterocolitis syndrome, DIES), prvenstveno u djece liječene amoksicilinom/klavulanskom kiselinom (vidjeti dio 4.8.). DIES je alergijska reakcija čiji je glavni simptom dugotrajno povraćanje (1-4 sata nakon uzimanja lijeka) uz izostanak alergijskih kožnih ili respiratornih simptoma. Dodatni simptomi mogu uključivati bol u abdomenu, proljev, hipotenziju ili leukocitozu praćenu neutrofilijom. Zabilježeni su teški slučajevi, uključujući progresiju do šoka.

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

Klavocin bid oralna suspenzija nije prikladna za upotrebu kada postoji visok rizik da pretpostavljeni patogeni imaju rezistenciju na betalaktame koja nije posredovana betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Klavocin bid oralna suspenzija se ne smije koristiti za liječenje *S. Pneumoniae* rezistentne na penicilin.

Konvulzije se mogu pojaviti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili onih koji primaju velike doze lijeka (vidjeti 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 lijekom Klavocin bid i kontraindicira bilo kakvu daljnju primjenu amoksicilina.

Kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s dokazanim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 4.8.).

Događaji povezani s jetrom pretežno su zabilježeni u muškaraca i starijih bolesnika i mogu se povezati s produljenim liječenjem. Vrlo rijetko su zabilježeni u djece. U svim populacijama znakovi i simptomi se obično pojavljuju tijekom ili kratko nakon prestanka liječenja, ali u nekim slučajevima ne postaju očiti do nekoliko tjedana nakon završetka liječenja. Uglavnom su reverzibilni. Događaji povezani s jetrom mogu biti teški i u jako rijetkim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi. Gotovo uvijek su se pojavili u bolesnika s ozbiljnom osnovnom bolesti ili u onih koji su istodobno uzimali lijekove koji imaju mogući utjecaj na jetru (vidjeti dio 4.8.).

Kolitis povezan s primjenom antibiotika prijavljen je kod gotovo svih antibakterijskih agensa, uključujući amoksicilin, i može imati raspon ozbiljnosti od blagog do po život opasnog (vidjeti dio 4.8.). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu kod bolesnika s proljevom tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ako se pojavi kolitis povezan s primjenom antibiotika, treba odmah prekinuti liječenje lijekom Klavocin bid, posavjetovati se s liječnikom i započeti prikladnu terapiju. U ovom slučaju kontraindicirani su antiperistaltici.

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

Rijetko je zabilježeno 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 nastupa amoksicilinom izazvane kristalurije. U bolesnika s urinarnim kateterom treba redovito provjeravati prohodnost (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9.).

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

S obzirom na prisustvo klavulanske kiseline u lijeku Klavocin 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 ukrižene 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.

Klavocin bid 400 mg + 57 mg/5ml prašak za oralnu suspenziju sadrži aspartam, natrij i aromu jagode (koja sadrži maltodekstrin, benzilni alkohol, propilenglikol E 1520, etanol i natrij).

- Ovaj lijek sadrži 3,3 mg aspartama (E951) po ml rekonstituirane suspenzije. Aspartam je izvor fenilalanina. Može Vam naškoditi ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način. Nisu dostupni neklinički ni klinički podaci za ocjenu primjene aspartama u dojenčadi mlađoj od 12 tjedana.
- Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml rekonstituirane suspenzije, tj. zanemarive količine natrija.
- Ovaj lijek sadrži propilenglikol E 1520 u tragovima.
- Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol u tragovima. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.
- Ovaj lijek sadrži etanol u tragovima. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav značajan učinak.
- Ovaj lijek sadrži maltodekstrin (glukoza). Ako Vam je liječnik rekao da Vaše dijete ne podnosi neke šećere, obavijestite liječnika o tome prije početka primjene ovog lijeka.

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 (*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 dodavanja ili ukidanja amoksicilina. Osim toga, možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata, 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

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 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, pomni klinički nadzor mora biti proveden tijekom kombinacije i kratko nakon liječenja antibiotikom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na neposredne ili posredne štetne utjecaje na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.). Ograničeni podaci o primjeni amoksicilina i klavulanske kiseline tijekom trudnoće u ljudi ne ukazuju na povišeni rizik od kongenitalnih malformacija. U jedinom ispitivanju u žena koje su imale prsnuće plodovih ovoja prije termina, zabilježeno je da profilaktička upotreba amoksicilina i klavulanske kiseline može biti povezana s povišenim rizikom nekrotizirajućeg enterokolitisa u novorođenčadi. Treba izbjegavati primjenu u trudnoći, osim u slučajevima kada liječnik smatra da je liječenje neophodno.

Dojenje

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

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

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

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave na lijek su proljev, mučnina i povraćanje.

Prijavljene nuspojave proizlaze iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja u promet lijeka Klavocin bid i razvrstane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava niže u tekstu.

Za klasifikaciju učestalosti nuspojava korištena je sljedeća terminologija:

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>Infekcije i infestacije</u>	
Mukokutana kandidijaza	Često
Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama	Nepoznato
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Rijetko
Trombocitopenija	Rijetko
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznato
Hemolitička anemija	Nepoznato
Produljeno vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme ¹	Nepoznato
<u>Srčani poremećaji</u>	
Kounisov sindrom	Nepoznato
<u>Poremećaji imunološkog sustava¹⁰</u>	
Angioneurotski edem	Nepoznato
Anafilaksija	Nepoznato
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	
Omaglica	Manje često
Glavobolja	Manje često
Reverzibilna hiperaktivnost	Nepoznato
Konvulzije ²	Nepoznato
Aseptični meningitis	Nepoznato
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	
Proljev	Često

Mučnina ³	Često
Povraćanje	Često
Indigestija	Manje često
Antibiotikom izazvan kolitis ⁴	Nepoznato
Crni dlakavi jezik	Nepoznato
Promijenjena boja zubi ¹¹	Nepoznato
Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom	Nepoznato
Akutni pankreatitis	Nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	
Povišenje vrijednosti AST i/ili ALT ⁵	Manje često
Hepatitis ⁶	Nepoznato
Kolestatska žutica ⁶	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva⁷	
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) ⁹	Nepoznato
Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato
Linearna IgA bolest	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Intersticijski nefritis	Nepoznato
Kristalurijs ⁸ (uključujući akutno oštećenje bubrega)	Nepoznato
¹ Vidjeti dio 4.4. ² Vidjeti dio 4.4 . ³ Mučnina je češće povezana s visokim oralnim dozama. Očiti poremećaji probavnog sustava mogu se smanjiti uzimanjem Klavocina bid na početku jela. ⁴ Uključuje pseudomembranozni i hemoragijski kolitis (vidjeti dio 4.4.) ⁵ Umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a zabilježeno je u bolesnika koji su liječeni betalaktamskom skupinom antibiotika, ali njihov značaj je nepoznat. ⁶ Ovi događaji su zabilježeni s drugim penicilinima i cefalosporinima (vidjeti dio 4.4.) ⁷ Ako se pojavi bilo koja reakcija hipersenzitivnog dermatitisa, treba prestati s liječenjem (vidjeti dio 4.4.) ⁸ Vidjeti dio 4.9. ⁹ Vidjeti dio 4.3. ¹⁰ Vidjeti dio 4.4. ¹¹ Površinska promjena boje zubi vrlo rijetko je zabilježena kod 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 radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi predoziranja

Mogu se javiti gastrointestinalni simptomi i poremećaji ravnoteže tekućine i elektrolita. Zabilježena je amoksicilinom izazvana kristalurija koja u nekim slučajevima može izazvati zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4.).

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

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

Liječenje intoksikacije

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

Amoksicilin i klavulanska kiselina se iz cirkulacije mogu odstraniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, kombinacije penicilina(uklj. inhibitore betalaktamaza); ATK oznaka: J01CR02.

Mehanizam djelovanja

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

Amoksicilin je osjetljiv na razgradnju 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 koristan protubakterijski učinak.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

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

Mehanizam otpornosti

Dva glavna mehanizma rezistencije 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 (PBPs) koja smanjuje afinitet antibiotika za ciljna mjesta.

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

Prijelomne točke

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

Mikroorganizam	Prijelomna točka 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 stafilokoki 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
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negativni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-pozitivni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Prijelomne točke nevezane za speciese ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Zabilježene vrijednosti se odnose na koncentraciju amoksisicilina. Određena je fiksna koncentracija klavulanske kiseline u svrhu ispitivanja osjetljivosti, a koja iznosi 2 mg/l.

² Zabilježene vrijednosti su koncentracije oksacilina.

³ Vrijednosti prijelomnih točaka u tablici su temeljene na prijelomnim točkama za ampicilin.

⁴ Prijelomna točka otpornosti od R>8 mg/l osigurava da su svi izolati s mehanizmima rezistencije zabilježeni kao rezistentni.

⁵ 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)£
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes i ostali beta-hemolitički streptokoki
Streptococcus viridans skupina

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Anaerobni mikroorganizmi

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Vrste čija stečena rezistencija može biti problem

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecium \$

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Prirodno rezistentni mikroorganizmi

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Ostali mikroorganizmi

Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

§ Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije.

£ Svi stafilocoki rezistentni na meticilin otporni su na amoksisilin/klavulansku kiselinu

§ Svi sojevi s rezistencijom na amoksisilin koja nije posredovana betalaktamazama otporni su na Klavocin bid

¹ *Streptococcus pneumoniae* koji su otporni na penicilin ne bi trebali biti liječeni Klavocinom bid (vidi odjeljke 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

Osnovna su farmakokinetička svojstva amoksicilina i klavulanske kiseline slične.

Apsorpcija

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

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

Srednji (\pm SD) farmakokinetički parametri					
Primijenjena djelatna tvar(i)	Doza (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max}^* (h)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (μ g.h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
Amoksisilin					
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 – amoksisilin, CA – klavulanska kiselina					
* Medijan (raspon)					

Koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu postignute lijekom Klavocin bid jednake su onima postignutima nakon oralne primjene zasebnih ekvivalentnih doza s amoksicilina i klavulanske kiseline.

Distribucija

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

Nakon intravenske primjene i amoksisilin i klavulanska kiselina nađeni su u žučnom mjehuru, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu te sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, žuči i gnoju. Amoksisilin se adekvatno ne raspodjeljuje u cerebrospinalnu tekućinu.

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

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksicilina je putem bubrega dok se klavulanska kiselina izlučuje i 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 ljudi. U urin se u nepromijenjenom obliku izluči približno 60-70% amoksicilina i približno 40-65% klavulanske kiseline tijekom prvih 6 sati nakon primjene jedne tablete Klavocina bid od 250/125 mg ili 500 mg/125 mg. Različitim ispitivanjima je dokazano da se u urin izluči 50-85% amoksicilina i 27-60% klavulanske kiseline tijekom perioda od 24 sata. Najveća količina klavulanske kiseline izluči se tijekom prva dva sata nakon primjene.

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

Dob

Poluvrijeme eliminacije amoksicilina je slično za djecu starosti od oko 3 mjeseca do 2 godine kao i za stariju djecu i odrasle. Kod vrlo male djece (uključujući prijevremeno rođenu novorođenčad) ne bi trebalo primjenjivati lijek više od dva puta dnevno tijekom prvog tjedna života s obzirom na nedovoljno razvijen mehanizam bubrežne eliminacije. Treba pripaziti na odabir doze kod starijih bolesnika s obzirom da je veća vjerojatnost da imaju smanjenu bubrežnu funkciju te je korisno pratiti istu.

Spol

Nakon oralne primjene Klavocina bid u zdravih muškaraca i žena, spol nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku ni amoksicilina niti klavulanske kiseline.

Oštećenje bubrega

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

Oštećenje jetre

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i toksičnog učinka na reprodukciju.

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

Nije provedeno ispitivanje kancerogenosti lijeka Klavocin bid ili njegovih komponentama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
ksantanska guma
aroma jagode (sadrži: maltodekstrin, benzilni alkohol, propilenglikol E 1520, etanol i natrij)
krospovidon
aspartam (E 951)
kroskarmeloza natrij
silicijev dioksid

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Prašak za oralnu suspenziju: 3 godine.
Pripravljena suspenzija: 7 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prašak za oralnu suspenziju čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Pripravljenu suspenziju čuvati u hladnjaku (2-8 °C).

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Klavocin bid 400 mg + 57 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju od 35 ml:

Smeđa staklena bočica s praškom za pripremu 35 ml suspenzije, zatvaračem sa sigurnosnim prstenom (polipropilen/polietilen) i graduiranom štrcaljkom volumena 5 ml sa čepom (polipropilen/polietilen).

Klavocin bid 400 mg + 57 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju od 70 ml:

Smeđa staklena boca s praškom za pripremu 70 ml suspenzije, zatvaračem sa sigurnosnim prstenom (polipropilen/polietilen) i graduiranom štrcaljkom volumena 5 ml sa čepom (polipropilen/polietilen).

Klavocin bid 400 mg + 57 mg prašak za oralnu suspenziju od 140 ml:

Smeđa staklena boca s praškom za pripremu 140 ml suspenzije, zatvaračem sa sigurnosnim prstenom (polipropilen/polietilen) i graduiranom štrcaljkom volumena 5 ml sa čepom (polipropilen/polietilen).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Priprava suspenzije:

Bočicu s praškom treba protresti. U bočicu s praškom Klavocina bid 400 mg + 57 mg prašak za oralnu suspenziju treba uliti vodu kako slijedi:

- za pripremu 35 ml suspenzije - 34 ml vode;
- za pripremu 70 ml suspenzije - 66 ml vode;
- za pripremu 140 ml suspenzije - 132 ml vode.

Prvo treba dodati oko 2/3 ukupne količine vode, zatvoriti i promućkati, a zatim dodati ostatak vode te sadržaj bočice mućkati 30 s dok ne nastane jednolična suspenzija bijele do svijetložute boje.

Prije svake uporabe sadržaj treba dobro promućkati!

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-334065495

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23.11.2000.
Datum posljednje obnove: 27.05.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10.07.2023.