

## REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV LIJEKA

**KLAVOCIN** bid tablete 1 g  
(amoksicilin, klavulanska kiselina)

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

**Aktivne supstance:** Jedna film-tableta sadrži amoksicilin (u obliku amoksicilin, trihidrata) 875 mg i klavulansku kiselinu (u obliku kalijum-klavulanata) 125 mg.  
**Pomoćne supstance** u 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film-tablete

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- infekcije gornjih disajnih puteva (akutni sinusitis, tonzilitis, otitis media)
- infekcije donjih disajnih puteva (akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa, bronhopneumonija)
- infekcije genitourinarnog trakta i abdomena (cistitis, septički abortus, pelvična ili puerperalna sepsa i intraabdominalna sepsa)
- infekcije kože i mekih tkiva (furunkli, apscesi, celulitis, ugrizi životinja, inficirane rane)
- dentalne infekcije
- miješane infekcije

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Uobičajeno doziranje u liječenju infekcija:

*Odrasli i djeca sa tjelesnom masom 40 kg i više:* kod težih infekcija 1 tableta po 1 g dva puta na dan. Liječenje započeto parenteralno, može se nastaviti oralnim oblikom Klavocina.

#### *Starije osobe:*

Nije potrebno prilagođavanje doze. Dozirati kao u odraslih, osim ako je poremećena bubrežna funkcija.

#### *Doziranje u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega*

Klavocin bid tablete 1 g smiju se koristiti samo u bolesnika kod kojih je glomerularna filtracija > 30 ml/min.

Blago oštećenje (klirens kreatinina > 30 ml/min): Bez promjene u doziranju.

#### *Doziranje u bolesnika sa smanjenom funkcijom jetre*

Klavocin u bolesnika sa smanjenom funkcijom jetre valja dozirati oprezno i u pravilnim razmacima pratiti funkciju jetre.

#### *Primjena*

Zbog smanjenja mogućih probavnih neželjenih djelovanja Klavocin treba uzeti na početku obroka.

#### *Postupak u slučaju izostavljanja jedne doze lijeka*

Izostavljenu dozu lijeka treba uzeti što prije, a sljedeće u razmacima od 12 sati.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na amoksicilin, klavulansku kiselinu ili druge penicilinske antibiotike  
Ranija pojava žutice ili poremećaja funkcije jetre uzrokovana kombinacijom amoksicilina i klavulanske kiseline ili penicilinima

#### 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Klavocin se uopšteno dobro podnosi i posjeduje karakterističnu nisku toksičnost penicilinske grupe antibiotika. Pri dugotrajnijem uzimanju Klavocina preporučuje se periodična kontrola funkcije jetre, bubrega i hematopoeze.

U nekih bolesnika koji su uzimali kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline zabilježene su promjene vrijednosti testova funkcije jetre. Iako nije sigurno da te promjene imaju klinički značaj, kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa postojećim ili prethodnim oštećenjem funkcije jetre.

Rijetko je zabilježena holestatska žutica, koja može biti ozbiljna, ali je obično reverzibilna. Znakovi i simptomi možda neće biti očit i do nekoliko sedmica nakon završetka liječenja.

U bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom Klavocin se treba primjenjivati sa oprezom, te treba voditi računa o primijenjenoj dozi (vidjeti 4.2. Doziranje i način primjene).

Vrlo rijetko je zabilježena kristalurija u bolesnika u kojih je smanjena količina urina, pretežno u onih koji su primali parenteralnu terapiju. Tokom primjene visokih doza amoksicilina, treba održavati odgovarajući unos tečnosti i izlučivanje mokraće, kako bi se smanjila mogućnost nastanka kristalurije (Vidi Poglavlje 4.9. Predoziranje).

U bolesnika koji se liječe penicilinima zabilježeni su slučajevi teških, a ponekad i fatalnih reakcija preosjetljivosti (anafilaktoidnih reakcija). Vjerovatnije je da će se takve reakcije pojaviti u osoba sa anamnezom preosjetljivosti na penicilin (Vidi Poglavlje 4.3. Kontraindikacije).

U bolesnika sa infektivnom mononukleozom nakon primjene Klavocina može se pojaviti eritematozni osip, stoga se ne preporučuje upotreba Klavocina kod bolesnika sa infektivnom mononukleozom. Dugotrajna primjena Klavocina izaziva pojačani rast neosjetljivih mikroorganizama.

#### 4.5. Interakcije sa ostalim lijekovima ili ostali oblici interakcija

##### *Antikoagulansi*

Klavocin treba oprezno primjenjivati u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji zbog mogućeg produženog vremena krvarenja ili protrombinskog vremena.

##### *Oralni kontraceptivi*

Kao i većina drugih širokospektralnih antibiotika i Klavocin može smanjiti efekat oralnih kontraceptiva o čemu treba voditi računa pri njihovoj istovremenoj primjeni.

##### *Alopurinol*

U kombinaciji sa alopurinolom povećana je mogućnost pojave kožnog osipa. Nema podataka o istovremenoj primjeni kombinacije amoksicilina i klavulonske kiseline i alopurinola.

##### *Probenecid*

Istodvremena primjena probenecida može povisiti koncentraciju amoksicilina u krvi.

##### *Laboratorijski testovi*

Klavocin može dati lažno pozitivne rezultate određivanja glukoze u mokraći neenzimskim metodama (Clinitest, Benedict-ov reagens, Fehrling-ov reagens), kao i lažno pozitivne rezultate Coombs-ovog testa.

#### 4.6. Trudnoća i dojenje

Obzirom da su iskustva upotrebe Klavocina tokom trudnoće ograničena, treba ga davati samo kad je neophodno.

Ispitivanja reprodukcije u životinja (miševi i štakori) sa kombinacijom amoksicilin i klavulanska kiselina primijenjeni oralno i parenteralno nisu pokazivali teratogene efekte. U jednoj studiji provedenoj na ženama koje su imale prsnuće plodovih ovoja prije termina, zabilježeno je da profilaktička primjena kombinacije amoksicilin i klavulanska kiselina može biti povezana sa povećanim rizikom nekrotizirajućeg enterokolitisa u novorođenčadi.

Klavocin se smije primjeniti tokom dojenja. Nema poznatih štetnih efekata po dojenče, osim rizika od razvoja preosjetljivosti koji se povezuje sa činjenicom da se amoksicilin i klavulanska kiselina u minimalnoj količini izlučuju u mlijeko dojilje.

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Liječenje kombinacijom amoksicilina i klavulanske kiseline ne utiče na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili mašinama.

#### 4.8. Neželjena djelovanja

Neželjena djelovanja su rijetka, te većinom blaga i prolazna.

Najčešća neželjena djelovanja su probavne tegobe (mučnina, povraćanje, proljev). Doziranje svakih 12 sati povezano je sa manjom učestalošću proljeva.

Korišteni su podaci iz velikih kliničkih ispitivanja kako bi se utvrdila učestalost neželjenih djelovanja, koja obuhvata frekvencu od vrlo čestih do rijetkih neželjenih djelovanja. Učestalost svih ostalih neželjenih djelovanja (npr. onih čija je učestalost < 1/10 000) uglavnom je ustanovljena na osnovu post-marketingških podataka i manja je od stvarne frekvence.

Pri određivanju učestalosti neželjenih djelovanja služimo se sljedećom klasifikacijom:

|              |                      |
|--------------|----------------------|
| vrlo često   | ≥1/10,               |
| često        | ≥1/100 i <1/10,      |
| manje često  | ≥1/1000 i <1/100,    |
| rijetko      | ≥1/10 000 i <1/1000, |
| vrlo rijetko | <10 000.             |

### *Infekcije i infestacije:*

Često: mukokutana kandidijaza

### *Poremećaji krvi i limfnog sistema*

Rijetko: reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju) i trombocitopenija

Vrlo rijetko: reverzibilna agranulocitoza i hemolitička anemija. Produženo vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme (vidi Poglavlje 4.5.)

### *Poremećaji imunološkog sistema*

Vrlo rijetko: angioneurotski edem, anafilaksija, sindrom sličan serumskoj bolesti, alergijski vaskulitis

### *Poremećaji nervnog sistema*

Manje često: vrtoglavica, glavobolja

Vrlo rijetko: reverzibilna hiperaktivnost, konvulzije. Konvulzije se mogu javiti kod bolesnika sa bubrežnim oštećenjem ili kod onih koji su uzimali visoke doze

### *Gastrointestinalni poremećaji*

#### Odrasli

Vrlo često: proljev

Često: mučnina, povraćanje

#### Djeca

Često: proljev, mučnina, povraćanje

### Sve dobne grupe

Mučnina je češće povezana sa primjenom visokih oralnih doza. Gastrointestinalni neželjeni efekti se mogu ublažiti uzimanjem lijeka na početku obroka

Manje često: loša probava

Vrlo rijetko: mukokutana kandidijaza, kolitis povezan sa upotrebom antibiotika (uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragijski kolitis), tamna boja jezika, zuba

### *Hepatobilijarni poremećaji*

Manje često: blago povišenje AST i/ili ALT i alkalne fosfataze, ali značaj ovih nalaza nije poznat

Vrlo rijetko: hepatitis i holestatska žutica

Ta su neželjena djelovanja zabilježena i pri primjeni ostalih penicilina i cefalosporina

Promjene na jetri uglavnom su opisane kod muškaraca i starijih bolesnika, a mogu biti povezane sa produženim trajanjem liječenja.

Znaci i simptomi su obično prisutni tokom ili kratko nakon liječenja, ali u nekim slučajevima se mogu javiti i nekoliko sedmica nakon prestanka liječenja. Obično su reverzibilni. Hepatička neželjena djelovanja mogu biti teška i u ekstremno rijetkim okolnostima smrtonosna. To se uglavnom dogodilo u bolesnika koji boluju od teških bolesti ili istovremeno uzimaju lijekove koji utiču na jetru.

### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Manje često: kožni osip, svrab, urtikarija

Rijetko: eritema multiforme

Vrlo rijetko: Stevens-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozni ekfolijativni dermatitis, akutna generalizirana egzantemna pustuloza (AGEP)

Kod pojave alergijskog dermatitisa, liječenje treba prekinuti.

### *Bubrežni i mokraćni poremećaji*

Vrlo rijetko: intersticijski nefritis, kristalurija (vidi poglavlje 4.9.)

## 4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja Klavocinom većina bolesnika nema simptoma. Simptomi predoziranja primarno su probavne smetnje. Mogući su i poremećaji tečnosti i elektrolita.

Liječenje je simptomatsko uključujući potporne mjere i kontrolu elektrolita. Klavocin se iz krvotoka može ukloniti hemodijalizom.

Zabilježena je amoksicilinom izazvana kristalurija, koja u nekim slučajevima može izazvati zatajenje bubrega (vidi 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi).

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

## 5.1. Farmakodinamska svojstva

### Farmakoterapijska grupa

J01CR02 - Pripravci za liječenje sistemskih infekcija; Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sistemsku primjenu; Beta laktamski antimikrobi, penicilini; Kombinacije penicilina (uklj. inhibitore beta-laktamaza)

Klavocin je kombinacija semisintetskog antibiotika amoksicilina i inhibitora  $\beta$ -laktamaze kalijum-klavulanat (kalijumova so klavulanske kiseline). Klavulanska kiselina, blokadom aktivne strane enzima, ima sposobnost inaktiviranja brojnih  $\beta$ -laktamaza. Posebno je aktivna protiv klinički značajnih plazmidom posredovanih  $\beta$ -laktamaza, koje su često odgovorne za transferiranu rezistenciju na peniciline i cefalosporine.

Ova formulacija amoksicilina i klavulanske kiseline u Klavocinu posjeduje osobine antibiotika širokog spektra i inhibitora  $\beta$ -laktamaze. Treba istaknuti baktericidnu djelotvornost Klavocina na velik broj uzročnika.

#### Gram-pozitivni

*aerobi* - *Enterococcus faecalis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *Staphylococcus aureus* (koji nije rezistentan na meticilin/oksacilin), *Corynebacterium species*, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*.

*anaerobi* - *Clostridium spp*, *Peptococcus spp*, *Peptostreptococcus*.

#### Gram-negativni

*aerobi* - *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Klebsiella spp*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Bordetella pertussis*, *Brucella spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *Pasteurella multocida*.

*anaerobi* - *Bacteroides spp. uključujući Bacteroides fragilis*.

## 5.2. Farmakokinetska svojstva

Osnovna su farmakokinetska svojstva amoksicilina i klavulanske kiseline slična.

Nakon oralne primjene Klavocina, amoksicilin i klavulanska kiselina se dobro apsorbiraju iz probavnog trakta. Bioraspoloživost amoksicilina je 90%, a klavulanske kiseline 60-75%.

Neke studije su pokazale da kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline ne utiče na apsorpciju pojedinih sastojaka.

Vršne serumske koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline postižu se 1-2 sata nakon oralne primjene jednokratne doze Klavocina.

Vežanje za proteine plazme: oko 18% amoksicilina i oko 25% klavulanske kiseline bilo je vezano u humanom serumu.

Amoksicilin i klavulanska kiselina dobro prodiru u tkiva i tkivne tečnosti, osim u mozak i cerebrospinalnu tečnost. Amoksicilin prodire kroz posteljicu, te u serumu umbilikalne korde i amnijske tečnosti dostiže vrijednosti vršnih koncentracija do 50% vrijednosti izmjerenih u majčinom serumu. U mlijeko doji se klavulanska kiselina i amoksicilin izlučuju se u malim količinama.

Približno 50-70% amoksicilina, te približno 25-40% klavulanske kiseline se izlučuje mokraćom pretežno nepromijenjen, tokom 6 sati nakon primjene. Klavulanska kiselina se izlučuje glomerularnom filtracijom, a amoksicilin uglavnom tu bularnom sekrecijom.

Poluvrijeme eliminacije amoksicilina iznosi 1,3 sata, a klavulanske kiseline 1 sat.

U bolesnika sa oštećenjem bubrega poluvrijeme eliminacije amoksicilina i klavulanske kiseline je produženo. Zato dozu treba prilagoditi stepenu oštećenja bubrega.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Rezultati studija u životinja nisu pokazali štetne efekte kombinacije amoksicilina i klavulanske kiseline na fertilitet, kao ni teratogene efekte. Nema podataka o štetnom efektu amoksicilina ili klavulanske kiseline na fetus.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih supstanci

|  |   |
|--|---|
| <b>Jezgra:</b><br>silicijum-dioksid, bezvodni<br>krospovidon<br>kroskarmeloza natrijum, umrežena<br>magnezijum-stearat<br>celuloza, mikrokristalna | <b>Ovojnica:</b><br>hidroksipropilceluloza<br>etilceluloza<br>polisorbat 80<br>triethyl citrat<br>titan-dioksid (E 171)<br>talk |
|--|---|

**6.2. Inkompatibilnosti**  
Nije primjenjivo.

**6.3. Rok trajanja**  
Dvije (2) godine.

Lijek ne treba upotrebljavati nakon isteka roka upotrebe, koji je označen na pakovanju.

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**  
Čuvati pri temperaturi do 25°C, zaštićeno od vlage.  
Lijek treba čuvati van dohvata djece !

**6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**  
Kutija sa 14 (2 x 7) film-tableta u (A1/A1) blister-pakovanju.

**6.6. Uputstvo o upotrebi i rukovanju**  
Ne postoje posebna uputstva o upotrebi/rukovanju.

**6.7. Način izdavanja**  
Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**  
(administrativno sjedište)  
PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Ulica grada Vukovara 49, Zagreb  
Republika Hrvatska

**PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**  
(mjesto proizvodnje)  
Pliva Hrvatska d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb  
Republika Hrvatska

**PREDSTAVNIK/ZASTUPNIK**  
Pliva Hrvatska d.o.o.  
Predstavništvo u BiH, kancelarija u Banja Luci  
I Krajiškog korpusa 4, Banja Luka  
Republika Srpska

**8. DATUM I BROJ RJEŠENJA**  
Datum: 11.02.2009. godine;

broj rješenja: 11/1.02-500.3-27-51/07