1. IME ZDRAVILA

Betaklav 875 mg/125 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 875 mg amoksicilina (v obliki amoksicilin trihidrata) in 125 mg klavulanske kisline (v obliki kalijevega klavulanata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do skoraj bele filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako "I 07" na eni strani, dolžina tablete: 21,70 ± 0,10 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Betaklav je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- akutni bakterijski sinuzitis (ustrezno diagnosticiran),
- akutni otitis media,
- akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa (ustrezno diagnosticirano),
- pljučnica, dobljena v domačem okolju,
- cistitis,
- pielonefritis,
- okužbe kože in mehkih tkiv, zlasti celulitis, živalski ugrizi, hud zobni absces s celulitisom, ki se širi,
- okužbe kosti in sklepov, zlasti osteomielitis.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerki so povsod izraženi kot vsebnost amoksicilina/klavulanske kisline, razen kjer so navedeni kot vsebnost posameznih učinkovin.
Pri izbiri odmerka zdravila Betaklav za zdravljenje posamezne okužbe je treba upoštevati:

- pričakovane patogene in verjetnost njihove občutljivosti za protibakterijska zdravila (glejte poglavje 4.4),
- izrazitost in mesto okužbe,
- bolnikovo starost, telesno maso in delovanje ledvic, kot je prikazano spodaj.

Po potrebi je mogoče uporabiti druge oblike zdravila Betaklav (npr. tiste z večjimi odmerki amoksicilina in/ali drugačnim razmerjem amoksicilina in klavulanske kisline) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Če je ta oblika zdravila Betaklav uporabljena, kot je priporočeno spodaj, zagotavlja odraslim in otrokom s telesno maso ≥ 40 kg celoten dnevni odmerek 1750 mg amoksicilina/250 mg klavulanske kisline pri odmerjanju dvakrat dnevno in 2625 mg amoksicilina/375 mg klavulanske kisline pri odmerjanju trikrat dnevno. Če je ta oblika zdravila Betaklav uporabljena, kot je priporočeno spodaj, zagotavlja otrokom s telesno maso < 40 kg največji dnevni odmerek 1000–2800 mg amoksicilina/143–400 mg klavulanske kisline.

Če je potreben večji dnevni odmerek amoksicilina, je priporočljivo izbrati drugo obliko amoksicilina/klavulanske kisline, da bi se izognili nepotrebno velikim dnevnim odmerkom klavulanske kisline (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Trajanje zdravljenja je treba določiti glede na bolnikov odziv. Nekatere okužbe (npr. osteomielitis) zahtevajo dolgotrajnejše zdravljenje. Zdravljenja se ne sme podaljšati preko 14 dni brez ponovne ocene stanja (glejte poglavje 4.4. glede dolgotrajnega zdravljenja).

Odrasli in otroci ≥ 40 kg
- standardni odmerek: (za vse indikacije) 875 mg/125 mg dvakrat na dan;
- večji odmerek (predvsem za okužbe, kot so otitis media, sinuzitis, okužbe spodnjih dihal in okužbe sečil): 875 mg/125 mg trikrat na dan.

Pediatrična populacija
Otroci < 40 kg

Otroke lahko zdravimo z zdravilom Betaklav v obliki tablet ali suspenzije.

Za otroke, stare 6 let in mlajše, ali lažje od 25 kg, se priporoča zdravljenje z amoksicilinom/klavulansko kislino v obliki suspenzije.

Priporočeni odmerki pri 875 mg/125 mg amoksicilina/klavulanske kisline:
- 25 mg/3,6 mg/kg/dan do 45 mg/6,4 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih;
- do 70 mg/10 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih v primeru nekaterih okužb (kot so otitis media, sinuzitis in okužbe spodnjih dihal).

Spodnja tabela predstavlja prejet odmerek (mg/kg telesne mase) pri otrocih težkih od 25 kg do 40 kg po dajanju ene 875/125 mg tablete.

Telesna masa [kg]	40	35	30	25	Priporočen enkraten odmerek [mg/kg tlesne mase] (glej zgoraj)
Amoksicilin [mg/kg telesne mase] na enkraten odmerek (1 filmsko obložena tableta)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (do 35)
Klavulanska kislina [mg/kg telesno maso] na enkraten odmerek (1 filmsko obložena tableta)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (do 5)

Kliničnih podatkov o odmerkih oblik zdravila Betaklav 7 : 1, večjih kot 45 mg/6,4 mg/kg na dan pri otrocih, mlajših od 2 let, ni.

Kliničnih podatkov o oblikah Zdravila Betaklav 7 : 1 pri bolnikih, mlajših od 2 mesecev, ni. Zato za to populacijo ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

Starejši
Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara ledvic
Bolniki z očistkom kreatinina (CrCl) nad 30 ml/min ne potrebujejo prilagoditve odmerka.
Pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 30 ml/min ni priporočljivo uporabljati oblik zdravila Betaklav z razmerjem amoksicilina in klavulanske kisline 7 : 1, ker ni na voljo prilagoditev odmerka.

Okvara jeter
Zdravilo je treba odmerjati previdno in v rednih presledkih je treba kontrolirati delovanje jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Način uporabe
Zdravilo Betaklav je za peroralno uporabo.
Uporabite na začetku obroka, da boste zmanjšali možnost gastrointestinalne intolerance.
Zdravljenje je mogoče začeti parenteralno v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za IV-obliko in ga nadaljevati s peroralno obliko.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini, katerikoli penicilin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Anamneza hude takojšnje preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaksije) na kakšno drugo betalaktamsko zdravilo (npr. cefalosporin, karbapenem ali monobaktam).

Anamneza zlatenice/okvare jeter zaradi amoksicilina/klavulanske kisline (glejte poglavje 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uvedbo zdravljenja z amoksicilinom/klavulansko kislino je treba natančno poizvedeti glede predhodnih preobčutljivostnih reakcij na peniciline, cefalosporine ali druge betalaktame (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Pri bolnikih, zdravljenih s penicilini, so bile opisane resne in občasno smrtne preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktoidnimi reakcijami in hudimi kožnimi neželenimi učinki). Preobčutljivostne reakcije lahko napredujejo tudi v Kounisov sindrom, resno alergijsko reakcijo, ki lahko povzroči miokardni infarkt (glejte poglavje 4.8). Te reakcije so verjetnejše pri osebah z anamnezo preobčutljivosti za penicilin in pri atopičnih posameznikih. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje z amoksicilinom/klavulansko kislino prekiniti in uvesti ustrezno drugo zdravljenje.

O sindromu enterokolitisa, povzročenega z zdravili (DIES - Drug-induced enterocolitis syndrome), so poročali predvsem pri otrocih, ki so prejemali amoksicilin/klavulanat (glejte poglavje 4.8). DIES je alergijska reakcija z vodilnim simptomom dolgotrajnega bruhanja (1-4 ure po zaužitju) brez alergijskih kožnih ali dihalnih simptomov. Nadaljnji simptomi lahko vključujejo bolečine v trebuhu, drisko, hipotenzijo ali levkocitozo z nevtrofilijo. Obstajajo hudi primeri, vključno z napredovanjem do šoka.

Če je okužba dokazano posledica organizma/organizmov, občutljivih za amoksicilin, pride v poštev prehod z amoksicilina/klavulanske kisline na amoksicilin v skladu z uradnimi smernicami.

Ta oblika zdravila Betaklav ni primerna za uporabo tam, kjer obstaja veliko tveganje, da imajo domnevni patogeni zmanjšano občutljivost ali odpornost proti betalaktamskim zdravilom, ki ni posledica beta-laktamaz, dovzetnih za zavrtje s klavulansko kislino. Ta oblika se ne sme uporabljati za zdravljenje penicilin odporne *S. pneumoniae*.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in bolnikih, ki dobivajo velike odmerke, se lahko pojavijo konvulzije (glejte poglavje 4.8).

Uporabi amoksicilina/klavulanske kisline se je treba izogniti v primeru suma na infekcijsko mononukleozo, ker je bila uporaba amoksicilina pri tej bolezni povezana s pojavom morbiliformnega izpuščaja.

Sočasna uporaba alopurinola med zdravljenjem z amoksicilinom lahko poveča verjetnost alergijskih kožnih reakcij.

Dolgotrajna uporaba lahko občasno povzroči razrast neobčutljivih organizmov.

Če se na začetku zdravljenja pojavi generaliziran eritem z zvišano telesno temperaturo in pustulami, je to lahko simptom akutne generalizirane eksantematozne pustuloze (AGEP) (glejte poglavje 4.8). Ta reakcija zahteva prenehanje uporabe zdravila Betaklav in pomeni kontraindikacijo za vsako poznejšo uporabo amoksicilina.

Amoksicilin/klavulansko kislino je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znaki okvare jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.8).

Jetrni dogodki so bili opisani predvsem pri moških in starejših bolnikih in so morda povezani z dolgotrajnim zdravljenjem. Zelo redko so bili ti dogodki opisani pri otrocih. V vseh populacijah se znaki in simptomi po navadi pojavijo med zdravljenjem ali kmalu po njem, včasih pa se razvijejo šele več tednov po prenehanju zdravljenja. Po navadi so reverzibilni. Jetrni dogodki so lahko hudi in v izredno redkih okoliščinah so bili opisani smrtni primeri. Ti so se skoraj vedno pojavili pri bolnikih z resno osnovno boleznijo ali bolnikih, ki so sočasno jemali zdravila, za katera je znano, da lahko vplivajo na jetra (glejte poglavje 4.8).

Z antibiotikom povezani kolitis je opisan pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih in lahko sega od blagega do smrtno nevarnega (glejte poglavje 4.8). Zato je na to diagnozo treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo ali po uporabi kateregakoli antibiotika dobijo drisko. Če se pojavi z antibiotikom povezani kolitis, je treba uporabo amoksicilina/klavulanske kisline nemudoma končati, se posvetovati z zdravnikom in uvesti ustrezno zdravljenje. Antiperistaltična zdravila so v takšnem primeru kontraindicirana.

Med dolgotrajnim zdravljenjem je priporočljivo redno preverjati delovanje organskih sistemov, vključno z ledvicami, jetri in hematopoetskim sistemom.

Pri bolnikih, ki so dobivali amoksicilin/klavulansko kislino, je bilo v redkih primerih opisano podaljšanje protrombinskega časa. Med sočasno uporabo antikoagulantov so potrebne ustrezne kontrole. Za vzdrževanje želene stopnje antikoagulacije je lahko potrebna prilagoditev odmerka peroralnih antikoagulantov (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerek prilagoditi stopnji okvare (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z manjšim izločanjem urina so v redkih primerih opažali kristalurijo (vključno z akutno ledvično poškodbo), predvsem med parenteralnim zdravljenjem. Med uporabo velikih odmerkov

amoksicilina je priporočljivo vzdrževati ustrezen vnos tekočin in izločanje urina, da bi zmanjšali možnost amoksicilinske kristalurije. Pri bolnikih z urinskim katetrom je treba prehodnost katetra redno preverjati (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Med zdravljenjem z amoksicilinom je treba za testiranje glukoze v urinu uporabiti encimske metode z glukoza-oksidazo, kajti med uporabo neencimskih metod se lahko pojavijo lažno pozitivni rezultati.

Prisotnost klavulanske kisline v zdravilu Betaklav lahko izzove nespecifično vezavo IgG in albumina na eritrocitno membrano in povzroči lažno pozitiven Coombsov test.

Opisani so pozitivni izvidi EIA-testa Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* pri bolnikih, ki so dobivali amoksicilin/klavulansko kislino, za katere se je pozneje izkazalo, da niso okuženi z *Aspergillusom*. Pri EIA-testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* so opisane navzkrižne reakcije z neaspergilusnimi polisaharidi in polifuranozami. Zato je treba pozitivne izvide pri bolnikih, ki dobivajo amoksicilin/klavulansko kislino, tolmačiti previdno in jih potrditi z drugimi diagnostičnimi metodami.

Natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulanti
Peroralni antikoagulanti in penicilinski antibiotiki so bili v praksi široko uporabljani, ne da bi bila zabeležena kakšna medsebojna delovanja. Vendar so v literaturi opisani primeri povečanja internacionalnega normaliziranega razmerja pri bolnikih, ki so jemali acenokumarol ali varfarin in so dobili ciklus amoksicilina. Če je potrebna sočasna uporaba, je treba protrombinski čas in internacionalno normalizirano razmerje natančno kontrolirati, ko se amoksicilin začne uporabljati in ko se njegova uporaba konča. Poleg tega so lahko potrebne prilagoditve odmerka peroralnih antikoagulantov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Metotreksat
Penicilini lahko zmanjšajo izločanje metotreksata in tako lahko povečajo toksičnost.

Probenecid
Sočasna uporaba probenecida se ne priporoča. Probenecid zmanjša ledvično tubulno sekrecijo amoksicilina. Sočasna uporaba probenecida lahko povzroči povečanje in podaljšanje koncentracije amoksicilina v krvi, ne pa tudi klavulanske kisline.

Mofetilmikofenolat
Pri bolnikih, ki so prejemali mofetilmikofenolat, je bilo po začetku peroralnega zdravljenja s kombinacijo amoksicilina in klavulanske kisline opisano znižanje koncentracije aktivnega presnovka, mikofenolne kisline (MPA – mycophenolic acid), pred odmerkom za približno 50 %. Možno je, da sprememba koncentracije pred odmerkom ne odraža natančno sprememb v celotni izpostavljenosti MPA. Zato običajno ni treba prilagajati odmerka mofetilmikofenolata, saj ni kliničnih dokazov o disfunkciji presadka. Kljub vsemu pa je treba pred zdravljenjem z antibiotiki in takoj po njem zagotoviti skrbno klinično spremljanje bolnika.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Maloštevilni podatki o uporabi

amoksicilina/klavulanske kisline med nosečnostjo pri človeku ne kažejo povečanega tveganja prirojenih malformacij. V eni sami študiji pri ženskah s predčasnim, prezgodnjim pretrganjem plodove ovojnice je bilo opisano, da je lahko profilaktično zdravljenje z amoksicilinom/klavulansko kislino povezano z večjim tveganjem nekrotizirajočega enterokolitisa pri novorojenčkih. Uporabi med nosečnostjo se je treba izogibati, razen če zdravnik presodi, da je nujna.

Dojenje
Obe snovi se izločata v materinem mleku (o vplivih klavulanske kisline na dojenega otroka ni nič znanega). Zato se pri dojenem otroku lahko pojavita driska in glivična okužba sluznic; zaradi tega je treba dojenje prekiniti. Upoštevati je treba možnost pojava preobčutljivosti.
Amoksicilin/klavulansko kislino naj bi med obdobjem dojenja uporabili šele, ko lečeči zdravnik oceni korist in tveganje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Vendar se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. alergijske reakcije, omotica, konvulzije), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje opisani neželeni učinki so driska, navzea in bruhanje.
Spodaj so našteti neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah in med spremljanjem v obdobju trženja zdravila Betaklav, razvrščeni po organskih sistemih MedDRA:
- zelo pogosti (≥ 1/10),
- pogosti (≥ 1/100 do < 1/10),
- občasni (≥ 1/1000 do < 1/100),
- redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000),
- zelo redki (< 1/10 000),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	**Neželeni učinki**
Infekcijske in parazitske bolezni	
pogosti	mukokutana kandidoza
neznana pogostnost	razrast neobčutljivih organizmov
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
redki	reverzibilna levkopenija (vključno z nevtropenijo) trombocitopenija
neznana pogostnost	reverzibilna agranulocitoza hemolitična anemija podaljšanje časa krvavitve in protrombinskega časa[1]
Bolezni imunskega sistema[8]	
neznana pogostnost	angioedem anafilaksija sindrom, podoben serumski bolezni preobčutljivostni vaskulitis
Bolezni živčevja	
občasni	omotica glavobol
neznana pogostnost	reverzibilna hiperaktivnost

Organski sistem	**Neželeni učinki**
	konvulzije[1] aseptični meningitis
Srčne bolezni	
neznana pogostnost	Kounisov sindrom
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	driska
pogosti	navzea[2] bruhanje
občasni	prebavne motnje
neznana pogostnost	kolitis, povezan z antibiotiki[3] sindrom enterokolitisa, povzročenega z zdravili akutni pankreatitis črn "dlakav" jezik
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
občasni	zvišanje AST in/ali ALT[4]
neznana pogostnost	hepatitis[5] holestatska zlatenica[5]
Bolezni kože in podkožja[6]	
občasni	kožni izpuščaj srbenje urtikarija
redki	multiformni eritem
neznana pogostnost	Stevens-Johnsonov sindrom toksična epidermalna nekroliza bulozni eksfoliativni dermatitis akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP)[1] reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) simetrični z zdravilom povezan intertriginozni in fleksorni eksantem (SDRIFE) (Baboon sindrom) linearna bolezen IgA
Bolezni sečil	
neznana pogostnost	intersticijski nefritis kristalurija (vključno z akutno ledvično poškodbo) [7]

[1] Glejte poglavje 4.4.
[2] Navzea je pogostejša med uporabo velikih peroralnih odmerkov. Če se pojavijo reakcije na prebavilih, jih je mogoče zmanjšati z jemanjem zdravila Betaklav na začetku obroka.
[3] Vključno s psevdomembranskim kolitisom in hemoragičnim kolitisom (glejte poglavje 4.4).
[4] Pri bolnikih, zdravljenih z betalaktamskimi antibiotiki, so zabeležili zmerno zvišanje AST in/ali ALT, toda pomen teh izsledkov ni znan.
[5] Ti dogodki so bili zabeleženi z drugimi penicilini in cefalosporini (glejte poglavje 4.4).
[6] Če se pojavi preobčutljivostna dermatitična reakcija, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4).
[7] Glejte poglavje 4.9.
[8] Glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi
Opisana je precipitacija amoksicilina v urinskih katetrih, predvsem po intravenski uporabi velikih odmerkov. Redno je treba preverjati prehodnost katetra (glejte poglavje 4.4). Opazni so lahko gastrointestinalni simptomi in moteno ravnovesje tekočine in elektrolitov. Opažali so amoksicilinsko kristalurijo, ki je v nekaterih primerih povzročila odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in bolnikih, ki dobivajo velike odmerke, se lahko pojavijo konvulzije.

Zdravljenje
Prebavne simptome je mogoče zdraviti simptomatsko; pozornost je treba nameniti ravnovesju vode in elektrolitov.
Amoksicilin/klavulansko kislino je mogoče iz obtoka odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta, oznaka ATC: J01CR02.

Mehanizem delovanja
Amoksicilin je polsintetski penicilin (betalaktamski antibiotik), ki zavira enega ali več encimov (beljakovine, ki vežejo penicilin) v biosintezni poti bakterijskega peptidoglikana, ki je integralna sestavina zgradbe bakterijske celične stene. Zavrtje sinteze peptidoglikana oslabi celično steno, temu po navadi sledi liza celice in smrt.
Amoksicilin je občutljiv za razgradnjo z beta-laktamazami, ki jih proizvaja rezistentna bakterija, in zato spekter delovanja samega amoksicilina ne zajema organizmov, ki izdelujejo te encime.
Klavulanska kislina je betalaktam, po zgradbi podoben penicilinu. Inaktivira nekatere beta-laktamaze in tako prepreči inaktivacijo amoksicilina. Klavulanska kislina sama nima klinično uporabnega protibakterijskega učinka.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika
Čas, ko koncentracija v serumu ostane nad minimalno inhibicijsko koncentracijo (t > MIK) velja kot glavna determinanta učinkovitosti amoksicilina.

Mehanizmi odpornosti
Glavna mehanizma odpornosti proti amoksicilinu/klavulanski kislini sta:

- Inaktivacija s tistimi bakterijskimi beta-laktamazami, ki jih ne zavre klavulanska kislina, vključno s skupinami B, C in D.
- Sprememba beljakovin, ki vežejo penicilin (PBP), ki zmanjša afiniteto protibakterijskega zdravila za tarčo.

Nepermeabilnost bakterij ali mehanizmi efluksne črpalke lahko povzročijo odpornost bakterij ali pripomorejo k takšni odpornosti, zlasti pri gramnegativnih bakterijah.

Mejne vrednosti testiranja občutljivosti
Mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC), ki jih je določil Evropski odbor za testiranje občutljivosti na protimikrobna zdravila (EUCAST), so navedene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA): https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections- scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje zemljepisno in v času, zato so zaželene lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Po potrebi je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Pogosto občutljive vrste
Aerobni grampozitivni mikroorganizmi *Enterococcus faecalis* *Gardnerella vaginalis* *Staphylococcus aureus* (občutljiv za meticilin) £ *Coagulase-negative staphylococci* (občutljiv za meticilin) *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae*[1] *Streptococcus pyogenes* in drugi betahemolitični streptokoki Skupina *Streptococcus viridans* Aerobni gramnegativni mikroorganizmi *Capnocytophaga* spp. *Eikenella corrodens* *Haemophilus influenzae*[2] *Moraxella catarrhalis* *Pasteurella multocida* Anaerobni mikroorganizmi *Bacteroides fragilis* *Fusobacterium nucleatum* *Prevotella* spp.
Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost
Aerobni grampozitivni mikroorganizmi *Enterococcus faecium* $ Aerobni gramnegativni mikroorganizmi *Escherichia coli* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris*
Inherentno odporni organizmi
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi *Acinetobacter* sp. *Citrobacter freundii*

Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia
Drugi mikroorganizmi
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

$ Naravna srednja občutljivost brez mehanizma pridobljene odpornosti.
£ Vsi stafilokoki, odporni proti meticilinu, so odporni proti amoksicilinu/klavulanski kislini.
[1] S to obliko amoksicilina/klavulanske kisline se ne sme zdraviti *Streptococcus pneumoniae*, odpornih proti penicilinu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
[2] V nekaterih državah EU so bili sevi z zmanjšano občutljivostjo opisani s pogostnostjo nad 10 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Amoksicilin in klavulanska kislina sta v vodni raztopini pri fiziološkem pH povsem disociirana. Obe učinkovini se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbirata. Absorpcija amoksicilina/klavulanske kisline je optimalna, če sta uporabljena na začetku obroka. Po peroralni uporabi je biološka uporabnost amoksicilina in klavulanske kisline približno 70 %. Plazemska profila obeh učinkovin sta podobna in čas do največje koncentracije v plazmi (t_{max}) je v obeh primerih približno eno uro.

Spodaj so predstavljeni farmakokinetični rezultati študije, v kateri so amoksicilin/klavulansko kislino (875 mg/125 mg tablete dvakrat dnevno) na tešče uporabili v skupinah zdravih prostovoljcev.

Povprečne vrednosti (± SD) farmakokinetičnih parametrov

uporabljena učinkovina	odmerek (mg)	C_{max} (µg/ml)	t_{max}* (h)	AUC $_{(0–24h)}$ (µg.h/ml)	t 1/2 (h)
amoksicilin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0–2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
klavulanska kislina					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0–2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12

AMX – amoksicilin, CA – klavulanska kislina
* mediana (razpon)

Koncentraciji amoksicilina in klavulanske kisline v serumu, doseženi z amoksicilinom/klavulansko kislino, sta podobni kot po peroralni uporabi enakih odmerkov samega amoksicilina ali same klavulanske kisline.

Porazdelitev
Približno 25 % celotne količine klavulanske kisline v plazmi in 18 % celotne količine amoksicilina v plazmi je vezanih na beljakovine. Navidezni volumen porazdelitve je približno 0,3–0,4 l/kg za amoksicilin in približno 0,2 l/kg za klavulansko kislino.

Po intravenski uporabi so našli amoksicilin in klavulansko kislino v žolčniku, trebušnem tkivu, koži, maščevju, mišicah, sinovialni tekočini, peritonealni tekočini, žolču in gnoju. Amoksicilin se ne porazdeli ustrezno v cerebrospinalno tekočino.

Študije na živalih v tkivih niso pokazale znakov bistvenega zadrževanja snovi, nastalih iz katerekoli od obeh učinkovin. Tako kot večino penicilinov je tudi amoksicilin mogoče najti v materinem mleku. Prav tako je mogoče v materinem mleku najti sledi klavulanske kisline (glejte poglavje 4.6).

Ugotovljeno je, da tako amoksicilin kot klavulanska kislina prehajata skozi placentno pregrado (glejte poglavje 4.6).

Biotransformacija
Amoksicilin se delno izloči v urinu kot neaktivna penicilojska kislina v količinah, ki ustrezajo od 10 do 25 % začetnega odmerka. Klavulanska kislina se pri človeku v veliki meri presnovi in se izloči v urinu in blatu ter, kot ogljikov dioksid, v izdihanem zraku.

Izločanje
Glavna pot izločanja amoksicilina je skozi ledvice, klavulanska kislina pa se izloči tako z ledvičnimi kot neledvičnimi mehanizmi.

Amoksicilin/klavulanska kislina ima pri zdravih osebah povprečen eliminacijski razpolovni čas približno eno uro in povprečen celotni očistek približno 25 l/uro. Približno 60 do 70 % amoksicilina in približno 40 do 65 % klavulanske kisline se izloči nespremenjenih v urinu v prvih 6 urah po uporabi ene same tablete amoksicilina/klavulanske kisline 250 mg/125 mg ali 500 mg/125 mg. Različne študije so ugotovile, da se v 24 urah v urinu izloči od 50 do 85 % amoksicilina in od 27 do 60 % klavulanske kisline. V primeru klavulanske kisline se največja količina zdravila izloči v prvih 2 urah po uporabi.

Sočasna uporaba probenecida upočasni izločanje amoksicilina, ne pa tudi ledvičnega izločanja klavulanske kisline (glejte poglavje 4.5).

Starost
Eliminacijski razpolovni čas amoksicilina je podoben pri otrocih od približno 3 mesecev do 2 let starosti, starejših otrocih in odraslih. Pri zelo mladih otrocih (vključno z nedonošenimi novorojenčki) v prvem tednu življenja interval odmerjanja zaradi nezrelosti ledvične poti izločanja ne sme presegati dajanja dvakrat na dan. Ker je verjetnost zmanjšanega delovanja ledvic pri starejših bolnikih večja, jim je treba odmerek določiti previdno, koristno pa je tudi nadziranje delovanja ledvic.

Spol
Po peroralni uporabi amoksicilina/klavulanske kisline pri zdravih preiskovancih in preiskovankah spol ne vpliva pomembno na farmakokinetiko amoksicilina ali klavulanske kisline.

Okvara ledvic
Celotni serumski očistek amoksicilina/klavulanske kisline se zmanjšuje sorazmerno z zmanjševanjem delovanja ledvic. Zmanjšanje očistka zdravila je izrazitejše pri amoksicilinu kot pri klavulanski kislini, ker se večji delež amoksicilina izloči skozi ledvice. Odmerki pri okvari ledvic morajo biti torej takšni, da preprečijo nepotrebno kopičenje amoksicilina, a obenem ohranijo ustrezno koncentracijo klavulanske kisline (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter
Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter mora biti previdno in delovanje jeter je treba redno kontrolirati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.
Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov amoksicilina/klavulanske kisline pri psih so pokazale draženje želodca, bruhanje in spremenjeno barvo jezika.
Študij kancerogenosti z zdravilom Betaklav oziroma njegovima učinkovinama ni bilo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- *Jedro tablete:*

mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

- *Filmska obloga:*

titanov dioksid (E171)
hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)
smukec (E553b)
etilceluloza (E462)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Dvojni trak in pretisni omot
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Dvojni trak (Al/Al): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 ali 500 filmsko obloženih tablet, v škatli.
Pretisni omot (OPA/Al/PVC-Al): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 ali 500 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/02021/011–020, 035–044

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 8. 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 1. 2. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 8. 2025