

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Betaklav 500 mg/125 mg filmom obložena tableta
Betaklav 875 mg/125 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Betaklav 500 mg/125 mg filmom obložena tableta

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

Betaklav 875 mg/125 mg filmom obložena tableta

Svaka filmom obložena tableta sadrži 875 mg amoksicilina (u obliku amoksicilin trihidrata) i 125 mg klavulanske kiseline (u obliku kalijevog klavulanata).

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

500 mg/125 mg: Bijele filmom obložene tablete oblika kapsule s utisnutom oznakom „I 06“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani, dužine tablete: $19,40 \pm 0,10$ mm.

875 mg/125 mg: Bijele filmom obložene tablete oblika kapsule s utisnutom oznakom „I 07“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani, dužine tablete: $21,70 \pm 0,10$ mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Betaklav je namijenjen za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1):

- Akutnog bakterijskog sinuitisa (odgovarajuće dijagnosticiranog)
- Akutne upale srednjeg uha
- Akutnih egzacerbacija hroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticiranih)
- Izvanbolnički stečene upale pluća
- Cistitisa
- Pijelonefritisa
- Infekcija kože ili mekog tkiva, posebice celulitisa, ugriza životinja, teškog zubnog apscesa sa širećim celulitismom
- Infekcija kostiju i zglobova, posebice osteomijelitisa.

Treba obratiti pažnju na službene smjernice o odgovarajućem korištenju antibiotika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Za odabir doze Betaklava 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 Betaklava (npr. onih koje osiguravaju više doze amoksicilina i/ili druge omjere amoksicilina u odnosu na klavulansku kiselinu)* (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Doziranje za 500 mg/125 mg amoksicilina/klavulanske kiseline

Za odrasle i djecu ≥ 40 kg ovaj oblik Betaklava osigurava ukupnu dnevnu dozu od 1500 mg amoksicilina/375 mg klavulanske kiseline kada se primjenjuje kako je preporučeno ispod. Za djecu tešku < 40 kg ovaj oblik Betaklava osigurava najveću ukupnu dnevnu dozu od 2400 mg amoksicilina/600 mg klavulanske kiseline kada se primjenjuje kako je preporučeno ispod.

Doziranje za 875 mg/125 mg amoksicilina/klavulanske kiseline

Za odrasle i djecu ≥ 40 kg ovaj oblik Betaklava osigurava ukupnu dnevnu dozu od 1750 mg amoksicilina/250 mg klavulanske kiseline ako se uzima dva puta dnevno i 2625 mg amoksicilina/375 mg klavulanske kiseline ako se uzima tri puta dnevno kada se primjenjuje kako je preporučeno ispod. Za djecu tešku < 40 kg ovaj oblik Betaklava osigurava najveću ukupnu dnevnu dozu od 1000-2800 mg amoksicilina/143-400 mg klavulanske kiseline, kada se primjenjuje kako je preporučeno ispod.

Ako se smatra da je potrebna veća dnevna doza amoksicilina, preporučuje se odabrati drugi oblik amoksicilina/klavulanske kiseline kako bi se izbjeglo davanje nepotrebno visoke dnevne doze klavulanske kiseline (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

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 produženu terapiju).

Odrasli i djeca ≥ 40 kg

Preporučene doze za 500 mg/125 mg amoksicilina/klavulanske kiseline:

- jedna 500 mg/125 mg doza tri puta dnevno;

Preporučene doze za 875 mg/125 mg amoksicilina/klavulanske kiseline:

- standardna doza: (za sve indikacije) 875 mg/125 mg dva puta dnevno;
- viša doza - (posebice kod infekcija kao što su upale srednjeg uha, sinusitis, infekcije donjeg respiratornog trakta i infekcije urinarnog trakta): 875 mg/125 mg tri puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Djeca < 40 kg

Djeca se mogu liječiti i Betaklav tabletama i oralnom suspenzijom.

Preporučene doze za 500 mg/125 mg amoksicilina/klavulanske kiseline:

- 20 mg/5 mg/kg/dnevno do 60 mg/15 mg/kg/dnevno koje se daju razdijeljeno u tri odvojene doze.

Budući da se tableta ne može podijeliti, djeca lakša od 25 kg se ne smiju liječiti Betaklav tabletama.

Djeca u dobi od 6 godina i mlađa trebaju se liječiti suspenzijom amoksicilina i klavulanske kiseline.

Tablica u nastavku prikazuje primljenu dozu (mg/kg tjelesne težine) u djece težine od 25 kg do 40 kg nakon primjene jedne tablete 500 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 (1 filmom obložena tableta)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 - 20
Klavulanska kiselina [mg/kg tjelesne težine] po pojedinačnoj dozi (1 filmom obložena tableta)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 - 5

Djeca u dobi od 6 godina i mlađa ili lakša od 25 kg trebaju se liječiti suspenzijom amoksicilina i klavulanske kiseline.

Ne postoje klinički podaci za Betaklav oblik 4:1 koji se odnosi na doze više od 40 mg/10 mg po kg po danu za djecu mlađu od 2 godine.

Preporučene doze za for 875 mg/125 mg amoksicilina/klavulanske kiseline

- 25 mg/3,6 mg/kg/dnevno do 45 mg/6,4 mg/kg/dnevno koje se daju razdijeljeno u dvije odvojene

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

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

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

500 mg/125 mg filmom obložena tableta

Prilagodbe doze se temelje na maksimalnim preporučenim razinama amoksicilina.

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

Odrasli i djeca ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg dva puta dnevno
CrCl < 10 ml /min	500 mg/125 mg jednom dnevno
Hemodijaliza	500 mg/125 mg svakih 24 sata, plus 500 mg/125 mg za vrijeme dijalize, ponavlja se na kraju dijalize (jer su serumske koncentracije i amoksicilina i klavulanske kiseline smanjene)

Djeca < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg dva puta dnevno (maksimalno 500 mg/125 mg dva puta dnevno).
CrCl < 10 ml /min	15 mg/3,75 mg/kg kao jedna doza dnevno (maksimalno 500 mg/125 mg).
Hemodijaliza	15 mg/3,75 mg/kg dnevno jednom dnevno. Prije hemodijalize 15 mg/3,75 mg/kg. S ciljem vraćanja početnih razina lijeka u cirkulaciji, 15 mg/3,75 mg po kg treba primijeniti nakon hemodijalize.

875 mg/125 mg filmom obložena tableta

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

U bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min ne preporučuje se upotreba Betaklava s omjerom amoksicilina i klavulanske kiseline 7:1 s obzirom da se ne može preporučiti prilagođavanje doze.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

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

Način primjene

Betaklav se primjenjuje peroralno.

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

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, na bilo koji od penicilina ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Postojanje snažne neposredne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksija) na ostale betalaktame (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.

Postojanje žutice/oštećenje funkcije jetre zbog primjene amoksicilina i klavulanske kiseline u anamnezi (vidjeti dio 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Prije započinjanja terapije amoksicilinom i klavulanskom kiselinom treba pažljivo ispitati postojanje

prijašnjih reakcija preosjetljivosti na penicilin, cefalosporin ili druge betalaktame (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

U bolesnika koji se liječe penicilinom zabilježeni su slučajevi ozbiljnih, a ponekad i fatalnih reakcija preosjetljivosti (anafilaktoidnih reakcija). 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 dođe do alergijske reakcije, 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 uporabe 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.

Betaklav tablete nisu prikladne za upotrebu kada postoji visok rizik da pretpostavljeni patogeni imaju razistenciju na betalaktame koja nije posredovana betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Betaklav tablete se ne bi smjele koristiti za liječenje *S. pneumoniae* rezistentne na penicilin.

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

Istovremena primjena alopurinola tokom liječenja amoksicilinom može povećati vjerojatnost alergijskih kožnih reakcija.

Produženo 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 Betaklavom i kontraindicira bilo kakvu daljnju primjenu amoksicilina.

Kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s dokazom oštećenja funkcije 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 produženim liječenjem. Rijetko su zabilježeni u djece. U svim populacijama znakovi i simptomi se obično pojavljuju tokom ili kratko nakon prestanka liječenja, ali u nekim slučajevima ne postaju očiti do nekoliko sedmica nakon završetka liječenja. Uglavnom su reverzibilni. Događaji povezani s jetrom mogu biti ozbiljni i u jako rijetkim slučajevima prijavljen je smrtni ishod. To je uglavnom uvijek bio slučaj u bolesnika s ozbiljnom osnovnom bolesti ili onih koji su istovremeno uzimali lijekove koji imaju mogući uticaj 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 u bolesnika s dijarejom tokom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ako se pojavi kolitis povezan s primjenom antibiotika, treba odmah prekinuti liječenje Betaklavom, posavjetovati se s liječnikom i započeti prikladnu terapiju. U ovom slučaju kontraindicirani su antiperistaltici.

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

Rijetko je zabilježeno produljeno protrombinsko vrijeme u bolesnika koji primaju amoksicilin i

Odobreno
ALMBIH
2.10.2024.

klavulansku kiselinu. Treba primijeniti propisno praćenje kod istovremene primjene antikoagulansa. Možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa kako bi se održao željeni stupanj antikoagulacije (vidjeti dio 4.5 i 4.8).

U bolesnika s oštećenjem bubrega treba prilagoditi doziranje prema stupnju oštećenja (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika sa smanjenom proizvodnjom urina rijetko je zabilježena kristalurija (uključujući akutno oštećenje bubrega), pretežno kod parenteralne terapije. Tokom 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).

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

S obzirom na prisustvo klavulanske kiseline u Betaklavu, 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 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 drugom dijagnostičkom metodom.

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, postoje 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 istovremena primjena, treba pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili INR uz dodavanje ili smanjivanje amoksicilina. Osim toga, možda će biti potrebna prilagođavanje doze oralnih antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata uzrokujući pri tome moguće povećanje toksičnosti.

Probenecid

Ne preporučuje se istovremena primjena probenecida. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istovremena primjena probenecida može rezultirati povišenim i produženim koncentracijama amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

Mofetilmikofenolat

Nakon početka peroralnog uzimanja amoksicilina i klavulanske kiseline u bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat prijavljeno je 50%-tno smanjenje koncentracije aktivnog metabolita mikofenolne kiseline izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze lijeka. Promjena razine izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze lijeka ne mora biti točan pokazatelj promjene u ukupnoj izloženosti mikofenolnoj kiselini. Stoga, u odsutnosti kliničkih dokaza disfunkcije presatka promjena doze mofetilmikofenolata obično nije potrebna. Međutim, poman klinički nadzor mora biti proveden tokom kombinacije i kratko nakon liječenja antibiotikom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na neposredne ili posredne štetne uticaje na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Ograničeni podaci o primjeni amoksicilina i klavulanske kiseline tokom trudnoće u ljudi ne ukazuju na povišeni rizik od kongenitalnih malformacija. U jedinoj studiji provedenoj na ženama 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 ljekar smatra da je liječenje neophodno.

Dojenje

Obje aktivne supstance se izlučuju u majčino mlijeko (ne zna se ništa o uticaju klavulanske kiseline na dojenče). Posljedično, moguće su dijareja i gljivična infekcija mukoznih membrana kod dojenčeta tako da će možda trebati prestati dojeti.

Amoksisilin i klavulanska kiselina smiju se primjenjivati tokom dojenja samo nakon što nadležni ljekar procjeni omjer koristi i rizika.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

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

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave su dijareja, mučnina i povraćanje.

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

Nuspojave su klasificirane prema sljedećim kategorijama učestalosti:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10,000$)
- Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz raspoloživih podataka)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave
Infekcije i infestacije	
Često	Mukokutana kandidijaza
Nepoznato	Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Rijetko	Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju) Trombocitopenija
Nepoznato	Reverzibilna agranulocitoza Hemolitička anemija Produljeno vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme ¹
Poremećaji imunološkog sistema ¹⁰	
Nepoznato	Angioneurotski edem Anafilaksija Sindrom sličan serumskoj bolesti Hipersenzitivni vaskulitis
Srčani poremećaji	
Nepoznato	Kounisov sindrom
Poremećaji živčanog sistema	
Manje često	Omaglica Glavobolja
Nepoznato	Reverzibilna hiperaktivnost Konvulzije ² aseptični meningitis
Poremećaji probavnog sistema	
Vrlo često	Dijareja
Često	Mučnina ³ Povraćanje
Manje često	Indigestija
Nepoznato	Antibiotikom izazvan kolitis ⁴ Crni dlakavi jezik sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom akutni pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često	Povišenje vrijednosti AST i/ili ALT ⁵
Nepoznato	Hepatitis ⁶ Kolestatska žutica ⁶

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave
Poremećaji kože i potkožnog tkiva ⁷	
Manje često	Osip kože Pruritus Urtikarija
Rijetko	Erythema multiforme
Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom Toksična epidermalna nekroliza Bulozni ekfolijativni dermatitis Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) ⁹ linearna IgA bolest
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
Nepoznato	Intersticijski nefritis Kristalurija (uključujući akutno oštećenje bubrega) ⁸
¹ Vidjeti dio 4.4 ² Vidjeti dio 4.4 ³ Mučnina je češće povezana s visokim peroralnim dozama. Očiti poremećaji probavnog sustava mogu se smanjiti uzimanjem Betaklava na početku jela. ⁴ Uključuje pseudomembranski i hemoragijski kolitis (vidjeti dio 4.4) ⁵ Umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT zabilježeno je u bolesnika koji su liječeni betalaktamskim antibioticima, ali je njihov značaj nepoznat. ⁶ Ovi su slučajevi 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	

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Amoksicilin se precipitira u urinarni kateter, pogotovo nakon intravenske primjene visoke doze. Trebalo bi provoditi redovite provjere prohodnosti (vidjeti dio 4.4)._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.

Liječenje

Gastrointestinalni simptomi se mogu 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: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, kombinacije penicilina uklj. inhibitore betalaktamaza, ATK oznaka: J01CR02.

Mehanizam djelovanja

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

Amoksisilin 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 amoksisilina. Sama klavulanska kiselina ima slab klinički koristan protubakterijski učinak.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

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

Mehanizam otpornosti

Dva glavna mehanizma otpornosti na amoksisilin i klavulansku kiselinu su:

- Inaktivacija onim bakterijskim betalaktamazama koje same nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući razred B, C i D.
- Promjena u penicilin-vezujućim proteinima koja smanjuje afinitet antibiotika za ciljna mjesta.

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

Prijelomna točka

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

Organism	Susceptibility Breakpoints ($\mu\text{g/ml}$)	
	Osjetljivo	Otporno
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0.001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus spp.</i>	Bilješka ^{2a,3a,3b,4}	Bilješka ^{2a,3a,3b,4}
<i>Enterococcus spp.</i> ⁷	$\leq 4^{1,5}$	$> 8^{1,5}$
Streptococcus grupe A, B, C, G ^{2b,8} (indikacije osim meningitisa)	Bilješka ^{2b}	Bilješka ^{2b}
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	$\leq 0.5^{1,6}$	$> 1^{1,6}$
Enterobacterales in uncomplicated UTIs	$\leq 32^1$	$> 32^1$
Gram-negativni anaerobi	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Gram-pozitivni anaerobi (izuzev <i>Clostridioides difficile</i>)	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Prelomne tačke koje se ne odnose na vrstu	$\leq 2^1$	$> 8^1$
Viridans grupa streptococci ⁸	Bilješka ^{2a,9}	Bilješka ^{2a,9}
<i>Pasteurella multocida</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 0.001^1$	$> 8^1$

¹Za potrebe ispitivanja osjetljivosti, koncentracija klavulanske kiseline je fiksirana na 2 mg/l.
^{2a} Vrijednosti graničnih tačaka u tabeli su zasnovane na graničnim tačkama

benzilpenicilina. Osjetljivost se zaključuje iz osjetljivosti na benzilpenicilin.

^{2b} O osjetljivosti streptokokusnih grupa A, B, C i G na peniciline se zaključuje iz osjetljivosti na benzilpenicilin (indikacije koje nisu meningitis) s izuzetkom fenoksimetilpenicilina i izoksazolilpenicilina za streptokok grupe B.

^{3a} Većina stafilokoka proizvodi penicilinazu, a neki su otporni na meticilin. Bilo koji mehanizam čini ih otpornim na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin i tikarcilin. Stafilokoki koji testiraju osjetljivost na benzilpenicilin i cefoksitin mogu se prijaviti kao osjetljivi na sve peniciline. Stafilokoki koji testiraju rezistenciju na benzilpenicilin, ali su osjetljivi na cefoksitin, osjetljivi su na kombinacije inhibitora beta-laktamaze, izoksazolilpenicilina (oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin i flukloksacilin) i nafcilina. Za agense koji se daju oralno, treba voditi računa da se postigne dovoljna izloženost na mjestu infekcije. Stafilokoki koji testiraju otpornost na cefoksitin otporni su na sve peniciline.

^{3b} Većina koagulazno negativnih stafilokoka su proizvođači penicilinaze, a neki su otporni na meticilin. Bilo koji mehanizam čini ih otpornim na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin i tikarcilin. Nijedna trenutno dostupna metoda ne može pouzdano otkriti proizvodnju penicilinaze kod koagulaza negativnih stafilokoka, ali otpornost na meticilin može se otkriti s cefoksitinom kao što je opisano.

^{4S}. saprophyticus osjetljivi na ampicilin su mecA-negativni i osjetljivi na ampicilin, amoksicilin i piperacilin (bez ili sa inhibitorom beta-laktamaze).

⁵ Osjetljivost na ampicilin, amoksicilin i piperacilin (sa i bez inhibitora beta-laktamaze) može se zaključiti iz ampicilina. Rezistencija na ampicilin je neuobičajena kod *E. faecalis* (potvrdite sa MIC), ali je česta kod *E. faecium*.

⁶ Oksacilin 1 µg disk screen test ili benzilpenicilin MIC test će se koristiti za isključivanje mehanizmi rezistencije na beta-laktam. Kada je ekran negativan (zona inhibicije oksacilina ≥20 mm, ili MIC benzilpenicilina ≤0,06 mg/L) svi beta-laktamski agensi za koje su dostupne kliničke granične tačke mogu se prijaviti kao osjetljive bez daljnjeg testiranja.

⁷ Granične tačke aminopenicilina u enterokokama su zasnovane na intravenskoj primjeni. Oralna primjena je relevantna samo za infekcije urinarnog trakta.

⁸ Dodavanje inhibitora beta-laktamaze ne doprinosi kliničkoj koristi.

⁹ Benzilpenicilin (MIC ili disk difuzija) se može koristiti za skrining rezistencije na beta-laktam kod streptokoka grupe viridans. Može se prijaviti da su izolati kategorizirani kao negativni na pregled osjetljivi na beta-laktamske agense za koje su navedene kliničke granične vrijednosti. Izolate kategorizirane kao pozitivne na pregled treba testirati na osjetljivost na pojedinačne agense. Za benzilpenicilin ekran negativni izolati (MIC ≤0,25 mg/L), osjetljivost se može zaključiti iz benzilpenicilina ili ampicilina. Za benzilpenicilin pozitivne izolate (MIC >0,25 mg/L), osjetljivost se zaključuje iz ampicilina.

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

<i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Vrste za koje stečena otpornost može biti problem
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> § <u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Prirodno otporni organizmi</u>
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <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> <u>Ostali mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma otpornosti. £ Svi stafilokoki otporni na meticilin otporni su na amoksicilin i klavulansku kiselinu. ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> koji su otporni na penicilin ne bi trebali biti liječeni amoksicilinom i klavulanskom kiselinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). ² Sojevi sa smanjenom osjetljivošću zabilježeni su u nekim državama EU s učestalošću većom od 10%.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Amoksicilin i klavulanska kiselina potpuno se otapaju u vodenoj otopini pri fiziološkom pH. Obje komponente se brzo i dobro apsorbiraju nakon oralne primjene. Apsorpcija amoksicilina i klavulanske kiseline je optimalna ako se 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.

Ispod su prikazani farmakokinetički rezultati studije u kojoj su amoksicilin i klavulanska kiselina (tablete od 500 mg/125 mg davane tri puta dnevno) primjenjivani na grupi zdravih dobrovoljaca natašte.

Srednja vrijednost (\pm SD) farmakokinetički parametri					
Primijenjena djelatna supstanca(i)	Doza (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} * (h)	AUC (0-24h) (μ g.h/ml)	T 1/2 (h)
Amoksicilin					

Odobreno
ALMBIH
2.10.2024.

AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Klavulanska kiselina					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMX - amoksicilin, CA - klavulanska kiselina * Medijan (raspon)					

Ispod su prikazani farmakokinetički rezultati studije u kojoj su amoksicilin i klavulanska kiselina (tablete od 875 mg/125 mg davane dva puta dnevno) primjenjivani na grupi zdravih dobrovoljaca natašte.

Srednja vrijednost (± SD) farmakokinetički parametri					
Primijenjena djelatna supstanca(i)	Doza	C _{max}	T _{max} *	AUC (0-24h)	T 1/2
	(mg)	(µg/ml)	(h)	((µg.h/ml)	(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 kiselina					
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 kiselina * Medijan (raspon)					

Koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu postignute amoksicilinom/klavulanskom kiselinom jednake su onima postignutima nakon oralne primjene zasebnih ekvivalentnih doza 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 amoksicilin i oko 0,2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primjene i amoksicilin i klavulanska kiselina mogu se otkriti u žučnom mjehuru, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu te sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, žuči i gnoju. Amoksicilin se adekvatno ne distribuira u cerebrospinalnu tekućinu.

Iz ispitivanja na životinjama ne postoje dokazi o značajnom zadržavanju u tkivu supstanci koje potječu od obje komponente lijeka. Amoksicilin 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 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 10-25% početne doze. Klavulanska kiselina se u ljudi ekstenzivno metabolizira i eliminira urinom i fecesom te kao ugljični dioksid u izdahu.

Eliminacija

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

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

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

Spol

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

Nije provedeno ispitivanje kancerogenosti Betaklava ili njegovih komponenti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična (E460)
natrijev škroboglikolat, vrste A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete:

titanijev dioksid (E171)
hipromeloza (E464)
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

6.6

Betaklav 500 mg/125 mg filmom obložena tableta: strip (Al/Al i OPA/Alu/PVC-Alu): 14 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Betaklav 875 mg/125 mg filmom obložena tableta: strip (Al/Al i OPA/Alu/PVC-Alu): 10 filmom obloženih tableta, u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

**Odobreno
ALMBIH
2.10.2024.**

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o., Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

BETAKLAV 14 x (500 mg+125 mg) filmom obložena tableta (OPA/Al/PVC/Al blister): 04-07.3-2-1350/23 od 12.04.2024. godine

BETAKLAV 14 x (500 mg+125 mg) filmom obložena tableta (Al/Al strip): 04-07.3-2-1351/23 od 12.04.2024. godine

BETAKLAV 14 x (875 mg+125 mg) filmom obložena tableta (Al/Al strip): 04-07.3-2-1352/23 od 12.04.2024. godine

BETAKLAV 14 x (875 mg+125 mg) filmom obložena tableta (OPA/Al/PVC/Al blister): 04-07.3-2-1353/23 od 12.04.2024. godine

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

02.10.2024. godine

**Odobreno
ALMBIH
2.10.2024.**