

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Betaklav[®], 875 mg/125 mg, film tablete

INN: amoksicilin/klavulanska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 875 mg amoksicilina u obliku amoksicilin, trihidrata i 125 mg klavulanske kiseline u obliku kalijum-klavulanata, razblaženog.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bele film tablete oblika kapsule sa utisnutom oznakom 'l 07' na jednoj strani i ravna sa druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Primena leka Betaklav je indicovana u terapiji sledećih infekcija kod odraslih osoba i dece (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1):

- akutnog bakterijskog sinuzitisa (adekvatno dijagnostikovanog),
- akutnog otitis media,
- akutnih egzacerbacija hroničnog bronhitisa (adekvatno dijagnostikovanih),
- vanbolničkih pneumonija,
- cistitisa,
- pijelonefritisa,
- infekcija kože i mekih tkiva, posebno celulitisa, ujeda životinjskog porekla, teških dentogenih apscesa sa celulitisom koji se širi,
- infekcija kostiju i zglobova, posebno osteomijelitisa.

Potrebno je uzeti u obzir zvanične vodiče o adekvatnoj primeni antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doze su izražene kao sadržaj amoksicilina/klavulanske kiseline, izuzev u slučaju kada su izražene doze pojedinačnih komponenti.

Prilikom izbora doze leka Betaklav u terapiji infekcije potrebno je uzeti u obzir sledeće:

- očekivane patogene i njihovu osetljivost na antibakterijske lekove (videti odeljak 4.4),
- težinu i mesto infekcije,
- uzrast, telesnu masu i bubrežnu funkciju pacijenta, u skladu sa niže navedenim podacima.

Potrebno je uzeti u obzir primenu drugih oblika i jačina leka Betaklav (npr. koji obezbeđuju veće doze amoksicilina i/ili različite odnose koncentracija amoksicilina i klavulanske kiseline) onda kada je to neophodno (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Kod odraslih osoba i dece telesne mase ≥ 40 kg ova formulacija leka Betaklav primenjena prema niže navedenim preporukama obezbeđuje ukupnu dnevnu dozu od 1750 mg amoksicilina/250 mg klavulanske kiseline pri režimu doziranja dva puta dnevno, odnosno 2625 mg amoksicilina/375 mg klavulanske kiseline pri režimu doziranja tri puta dnevno. Kod dece telesne mase < 40 kg, navedena formulacija leka primenjena prema niže navedenim preporukama, obezbeđuje maksimalnu dnevnu dozu od 1000-2800 mg amoksicilina/143-400 mg klavulanske kiseline. Ukoliko se smatra da je potrebna primena veće dnevne doze amoksicilina, preporučuje se izbor alternativne formulacije kombinacije amoksicilina/klavulanske kiseline, kako bi se izbegla nepotrebna primena velikih dnevnih doza klavulanske kiseline (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Trajanje terapije bi trebalo da bude određeno kliničkim odgovorom pacijenta. Pojedine infekcije (npr. osteomijelitis) zahtevaju primenu terapije tokom dužeg vremenskog perioda. Lečenje ne bi trebalo da traje duže od 14 dana bez ponovljene kliničke procene (videti odeljak 4.4 za informacije u vezi sa produženom terapijom).

Odrasle osobe i deca telesne mase ≥ 40 kg

Preporučene doze:

- uobičajena doza (za sve indikacije): 875 mg/125 mg, dva puta dnevno;
- veća doza (posebno u slučaju infekcija, kao što su otitis media, sinuzitis, infekcije donjeg respiratornog trakta i infekcije urinarnog trakta): 875 mg/125 mg, tri puta dnevno.

Deca telesne mase < 40 kg

Deca mogu biti lečena lekom Betaklav u obliku film tablete ili praška za oralnu suspenziju.

Preporučene doze:

- 25 mg/3,6 mg/kg/dan do 45 mg/6,4 mg/kg/dan, primenjeno u dve podeljene doze;
- doza do 70 mg/10 mg/kg/dan, primenjena u dve podeljene doze, može se uzeti u obzir u slučaju pojedinih infekcija (kao što su otitis media, sinuzitis i infekcije donjeg respiratornog trakta).

S obzirom na to da tablete nisu predviđene za deljenje na jednake doze, kod dece telesne mase manje od 25 kg ne smeju se primenjivati film tablete leka Betaklav.

U dole navedenoj tabeli prikazane su ostvarene doze (mg/kg telesne mase) kod dece telesne mase 25 do 40kg nakon primene jedne film tablete od 875 mg/125 mg.

Telesna masa [kg]	40	35	30	25	Preporučena pojedinačna doza [mg/kg telesne mase] (videti iznad)
Amoksicilin [mg/kg telesne mase] po jednoj dozi (1 film tableta)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (do 35)
Klavulanska kiselina [mg/kg telesne mase] po jednoj dozi (1 film tableta)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (do 5)

Kod dece mlađe od 6 godina ili telesne mase manje od 25kg bi trebalo dati prednost primeni oralne suspenzije.

Nisu dostupni klinički podaci o primeni leka Betaklav u formulacijama 7:1, u dozama većim od 45 mg/6,4 mg po kg telesne mase, dnevno, kod dece mlađe od 2 godine života.

Nema kliničkih podataka o primeni kombinacije amoksicilina/klavulanske kiseline u formulacijama 7:1 kod pacijenata mlađih od 2 meseca. Zbog toga nije moguće dati preporuke o doziranju za navedenu populaciju.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze leka.

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje doze se zasniva na maksimalno preporučenoj dozi amoksicilina.

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina (CrCl) većim od 30 mL/min nije potrebno prilagođavanje doze.

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 30 mL/min ne preporučuje se primena kombinacije amoksicilina/klavulanske kiseline, sa odnosom amoksicilina i klavulanske kiseline od 7:1, s obzirom na to da nisu dostupne preporuke o prilagođavanju doze.

Oštećenje funkcije jetre

Dozirati uz oprez i pratiti funkciju jetre u pravilnim vremenskim razmacima (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Način primene

Lek Betaklav, film tableta je namenjen za oralnu primenu.

Lek Betaklav film tablete, primeniti na početku obroka, kako bi se moguća gastrointestinalna intolerancija svela na najmanju moguću meru, i poboljšala resorpcija amoksicilina/klavulanske kiseline.

Terapiju je moguće započeti parenteralno primenom leka odgovarajućeg farmaceutskog oblika dostupnog na tržištu Republike Srbije, a u skladu sa preporukama navedenim u Sažetku karakteristika leka za intravensku primenu, a potom nastaviti oblikom za oralnu primenu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance leka, na peniciline ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka, navedenih u odeljku 6.1..

Teška reakcija rane preosetljivosti (npr. anafilaksa) na drugi beta-laktamski lek (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.

Žutica/hepatička insuficijencija usled primene amoksicilina/klavulanske kiseline u anamnezi (videti odeljak 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre započinjanja terapije amoksicilinom/klavulanskom kiselinom, potrebno je pažljivo ispitati postojanje prethodnih reakcija preosetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge beta-laktamske antibiotike (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Kod pacijenata lečenih penicilinom prijavljene su pojave teških i povremeno fatalnih (uključujući anafilaktoidne i ozbiljne kožne neželjene reakcije) reakcija preosetljivosti. Navedene reakcije će se sa većom verovatnoćom javiti kod osoba sa anamnezom preosetljivosti na penicilin i kod osoba sa atopijskom konstitucijom. U slučaju pojave alergijske reakcije, mora se prekinuti primena terapije amoksicilinom/klavulanskom kiselinom i uvesti odgovarajuća alternativna terapija.

U slučaju da je dokazano da je infekcija izazvana mikroorganizmima osetljivim na amoksicilin, potrebno je razmotriti mogućnost prelaska sa terapije amoksicilinom/klavulanskom kiselinom na terapiju amoksicilinom u skladu sa zvaničnim vodičima.

Primena navedene formulacije leka Betaklav nije odgovarajuća u slučaju kada postoji visoki rizik da su pretpostavljeni patogeni rezistentni na beta-laktamske antibiotike, mehanizmom koji nije posredovan beta-laktamazama osetljivim na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Navedenu formulaciju ne bi trebalo primenjivati u terapiji penicilin rezistentne *S. pneumoniae*.

Moguća je pojava konvulzija kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod pacijenata kod kojih se primenjuju velike doze leka (videti odeljak 4.8).

U slučaju sumnje na infektivnu mononukleozu, trebalo bi izbegavati primenu amoksicilina/klavulanske kiseline, s obzirom da je pojava morbiliformnog osipa bila udružena sa navedenim stanjem nakon primene amoksicilina.

Istovremena primena alopurinola prilikom primene terapije amoksicilinom može povećati verovatnoću pojave alergijskih kožnih reakcija.

Produžena primena leka može povremeno dovesti do dominantnog rasta neosetljivih mikroorganizama.

Pojava generalizovanog eritema praćenog povišenom telesnom temperaturom, udruženog sa pustulama, na početku primene terapije, može predstavljati simptom akutne generalizovane egzantemozne pustuloze (AGEP) (videti odeljak 4.8). Pojava navedene reakcije zahteva prekid primene kombinacije amoksicilina/klavulanske kiseline i u tom slučaju je kontraindikovana svaka kasnija primena amoksicilina.

Savetuje se oprez prilikom primene amoksicilina/klavulanske kiseline kod pacijenata sa znacima oštećenja funkcije jetre (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.8).

Pojava hepatičkih događaja prijavljivana je uglavnom kod osoba muškog pola i starijih pacijenata i može se povezati sa produženom primenom terapije. Pojava navedenih događaja veoma retko je prijavljena kod dece. U svim populacionim grupama, znaci i simptomi se obično jave tokom ili neposredno nakon primene terapije, ali u pojedinim slučajevima mogu postati očigledni tek nekoliko nedelja po prekidu primene terapije. Navedeni događaji su uglavnom reverzibilne prirode. Događaji hepatičkog porekla mogu biti teški, a u izuzetno retkim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi. Takvi događaji su se gotovo uvek javljali kod pacijenata sa teškim osnovnim oboljenjem ili kod pacijenata koji istovremeno primenjuju terapiju za koju je poznato da može imati hepatična dejstva (videti odeljak 4.8).

Pojava kolitisa udruženog sa primenom antibiotika prijavljena je kod primene gotovo svih antibakterijskih lekova, i njegova težina može varirati od blagog oblika do kolitisa koji ugrožava život pacijenta (videti odeljak 4.8). Stoga je važno uzeti u obzir navedenu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se javi dijareja tokom ili nakon primene bilo kojih antibiotika. U slučaju pojave kolitisa povezanog sa primenom antibiotika potrebno je odmah prekinuti sa primenom leka Betaklav, posavetovati se sa lekarom i započeti sa primenom odgovarajuće terapije. U navedenim okolnostima je kontraindikovana primena antiperistaltičke terapije.

Prilikom produžene primene terapije savetuje se periodično ispitivanje funkcija sistema organa, uključujući funkciju bubrega, jetre i hematopoeze.

Produženje protrombinskog vremena je retko prijavljivano kod pacijenata kod kojih je primenjen amoksicilin/klavulanska kiselina. U slučaju da je propisana istovremena primena antikoagulantne terapije potrebno je odgovarajuće praćenje stanja pacijenta. Može biti neophodno prilagođavanje doze oralnih antikoagulantnih lekova u cilju održanja nivoa koagulacije na željenom nivou (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega potrebno je prilagođavanje doze leka u skladu sa stepenom oštećenja (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata sa smanjenom produkcijom urina, veoma retko je uočena pojava kristalurije, uglavnom prilikom parenteralne primene terapije. Tokom primene visokih doza amoksicilina savetuje se održavanje odgovarajućeg unosa tečnosti i produkcije urina kako bi se smanjila mogućnost nastanka amoksicilinske

kristalurije. Kod pacijenata sa urinarnim kateterom potrebna je redovna provera prohodnosti katetera (videti odeljak 4.9).

Tokom terapije amoksicilinom, uvek je potrebno primeniti enzimске metode glukoza-oksidge u cilju ispitivanja prisustva glukoze u urinu zbog moguće pojave lažno pozitivnih rezultata prilikom primene neenzimskih metoda.

Prisustvo klavulanske kiseline u sastavu leka Betaklav može uzrokovati nespecifično vezivanje IgG i albumina za membrane eritrocita, dovodeći do lažno pozitivnog *Coombs*-ovog testa.

Bilo je izveštaja o dobijanju pozitivnih rezultata primenom *Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus* EIA testa kod pacijenata na terapiji amoksicilinom/klavulanskom kiselinom, za koje je naknadno utvrđeno da nisu imali *Aspergillus* infekciju. Prijavljene su ukrštene reakcije između polisaharida neaspergilnog porekla i polifuranoza u *Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus* EIA testu. Zbog toga je potrebno da se pozitivni rezultati testa kod pacijenata kojima se primenjuje amoksicilin/klavulanska kiselina pažljivo tumače i budu potvrđeni drugim dijagnostičkim metodama.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici imaju široku primenu u praksi bez postojanja izveštaja o interakcijama. Međutim, u literaturi postoje slučajevi povećanog internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalised ratio* INR) kod pacijenata na terapiji održavanja acenokumarolom ili varfarinom i propisanom terapijom amoksicilinom. Ukoliko je istovremena primena ovih lekova neophodna, potrebno je pažljivo pratiti protrombinsko vreme ili INR, uz dodavanje ili ukidanje amoksicilina iz terapije. Dodatno, može biti neophodno prilagođavanje doza oralne antikoagulantne terapije (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Metotreksat

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

Probenecid

Ne preporučuje se istovremena primena probenecida. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istovremena primena probenecida može dovesti do povećanja i produženog održavanja nivoa amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

Mikofenolat-mofetil

Nakon početka oralne primene amoksicilina i klavulanske kiseline kod pacijenata koji primaju mikofenolat mofetil, zabeleženo je smanjenje koncentracije aktivnog metabolita mikofenolne kiseline približno 50%, mereno neposredno pre primene sledeće doze leka. Ovo smanjenje koncentracije, aktivnog metabolita mikofenolne kiseline, neposredno pre primene sledeće doze mikofenolat mofetila, ne mora biti tačan pokazatelj promene u ukupnoj izloženosti mikofenolnoj kiselini. Kada ne postoje dokazi o disfunkciji grafta, promena doze mikofenolat mofetila obično nije potrebna. Međutim, tokom istovremene primene ovih lekova i kratko nakon terapije antibiotikom, pacijent mora biti pod pažljivim kliničkim praćenjem i nadzorom lekara.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na postojanje direktnih ili indirektnih štetnih dejstava na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Ograničeni podaci o primeni amoksicilina/klavulanske kiseline tokom trudnoće kod ljudi ne ukazuju na postojanje povećanog rizika za

nastanak kongenitalnih malformacija. U okviru jednog kliničkog ispitivanja žena sa pretermijskom, prevremenom rupturom fetalne membrane, zabeleženo je da profilaktička terapija amoksicilinom/klavulanskom kiselinom može biti udružena sa povećanim rizikom za nastanak nekrotizirajućeg enterokolitisa kod novorođenčadi. Primenu leka treba izbegavati tokom trudnoće, osim ukoliko lekar smatra da je primena neophodna.

Dojenje

Obe aktivne supstance leka se izlučuju u majčino mleko (nisu poznata dejstva klavulanske kiseline na decu koja su dojena). Posledično, moguća je pojava dijareje i gljivične infekcije sluzokože kod odojčeta, tako da je moguće da će biti potreban prestanak dojenja.

Amoksicilin/klavulansku kiselinu treba primeniti tokom dojenja isključivo nakon procene koristi/rizika od primene terapije od strane odgovornog lekara.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena klinička ispitivanja dejstava na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, moguća je pojava neželjenih dejstava (npr. alergijskih reakcija, vrtoglavice, konvulzija), koje mogu imati uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek su dijareja, mučnina i povraćanje.

U daljem tekstu su navedene neželjena dejstva kombinacije amoksicilina/klavulanske kiseline dobijena na osnovu kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja, klasifikovana prema MedDRA klasifikaciji sistema organa.

U cilju klasifikovanja učestalosti pojave neželjenih dejstava korišćena je dalje navedena terminologija.

- veoma često ($\geq 1/10$),
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- retko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- veoma retko ($< 1/10.000$),
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije	
Mukokutana kandidijaza	Česta
Dominantan rast neosetljivih mikroorganizama	Nepoznata
<u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u>	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Retka
Trombocitopenija	Retka
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznata
Hemolitička anemija	Nepoznata
Produženje vremena krvarenja i protrombinskog vremena ¹	Nepoznata
<u>Poremećaji imunskog sistema¹⁰</u>	
Angioneurotski edem	Nepoznata
Anafilaksa	Nepoznata
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznata
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznata
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>	
Vrtoglavica	Povremena
Glavobolja	Povremena

Reverzibilna hiperaktivnost	Nepoznata
Konvulzije ²	Nepoznata
Aseptični meningitis	Nepoznata
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>	
Dijareja	Veoma česta
Mučnina ³	Česta
Povraćanje	Česta
Indigestija	Povremena
Kolitis udružen sa primenom antibiotika ⁴	Nepoznata
Crn dlakav jezik	Nepoznata
<u>Hepatobilijarni poremećaji</u>	
Povećanje vrednosti AST i/ili ALT ⁵	Povremena
Hepatitis ⁶	Nepoznata
Holestatska žutica ⁶	Nepoznata
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva⁷</u>	
Osip po koži	Povremena
Pruritus	Povremena
Urtikarija	Povremena
<i>Erythema multiforme</i>	Retka
<i>Stevens-Johnson</i> sindrom	Nepoznata
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznata
Bulozni ekfolijativni dermatitis	Nepoznata
Akutna generalizovana egzantemozna pustuloza (AGEP) ⁹	Nepoznata
Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznata
<u>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</u>	
Intersticijalni nefritis	Nepoznata
Kristalurija ⁸	Nepoznata
<ol style="list-style-type: none"> 1. Videti odeljak 4.4 2. Videti odeljak 4.4 3. Pojava mučnine je češće udružena sa primenom većih oralnih doza. Ukoliko se gastrointestinalne reakcije ispolje, njihov intenzitet se može smanjiti primenom leka Betaklav na početku obroka. 4. Uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragijski kolitis (videti odeljak 4.4) 5. Zabeleženo je umereno povećanje vrednosti AST i/ili ALT kod pacijenata na terapiji beta-laktamskim antibioticima, ali nije poznat značaj navedenih podataka 6. Pojava navedenih događaja zabeležena je prilikom primene drugih penicilina i cefalosporina (videti odeljak 4.4) 7. Ukoliko dođe do pojave bilo koje reakcije hipersenzitivnog dermatitisa, neophodno je prekinuti primenu terapije (videti odeljak 4.4) 8. Videti odeljak 4.9 9. Videti odeljak 4.3 10. Videti odeljak 4.4 	

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci predoziranja

Moguća je ispoljavanje gastrointestinalnih simptoma i poremećaja ravnoteže tečnosti i elektrolita. Uočena je pojava amoksicilinske kristalurije, koja je u pojedinim slučajevima dovela do insuficijencije bubrega (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod pacijenata koji dobijaju velike doze leka moguća je pojava konvulzija.

Postoje prijavljeni slučajevi taloženja amoksicilina u urinarnim kateterima, uglavnom nakon intravenske primene velikih doza leka. Potrebna je redovna provera prohodnosti katetera (videti odeljak 4.4).

Terapija intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi se mogu lečiti simptomatski, uz oprez u pogledu održavanja ravnoteže tečnosti i elektrolita.

Amoksicilin/klavulanska kiselina se iz cirkulacije mogu ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: kombinacije penicilina, uključujući i kombinacije sa inhibitorima beta-laktamaze

ATC šifra: J01CR02

Mehanizam dejstva

Amoksicilin je polusintetski penicilin (beta laktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (koji se nazivaju penicilin-vezujući proteini, PBP) u biosintetskom putu bakterijskog peptidoglikana, koji je integralna strukturna komponenta bakterijskog ćelijskog zida. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do slabljenja ćelijskog zida, što je obično praćeno lizom ćelije i ćelijskom smrću.

Amoksicilin je podložan degradaciji beta laktamazama, koje stvaraju rezistentne bakterije i stoga spektar aktivnosti amoksicilina kao monoterapije ne uključuje mikroorganizme koji stvaraju navedene enzime.

Klavulanska kiselina je beta laktam strukturno srodan penicilinima. Ona inaktivira pojedine beta-laktamaze, na taj način sprečavajući inaktivaciju amoksicilina. Klavulanska kiselina u monoterapiji ne pokazuje antibakterijsko dejstvo od kliničkog značaja.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos

Smatra se da je vreme izloženosti koncentracijama većim od minimalne inhibitorne koncentracije ($T > M_{IK}$) odlučujući činioc efikasnosti amoksicilina.

Mehanizam nastanka rezistencije

Dva osnovna mehanizma za nastanak rezistencije na amoksicilin/klavulansku kiselinu su:

- Inaktivacija onim bakterijskim beta laktamazama koje nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući klasu B, C i D.
- Oštećenje PBP, koje smanjuje afinitet antibakterijskog leka prema ciljnoj stukturi.

Nepropustljivost bakterija ili mehanizama efluks pumpe može prouzrokovati ili doprineti nastanku bakterijske rezistencije, posebno kod Gram negativnih bakterija.

Granice osetljivosti

MIK granice osetljivosti za amoksicilin/klavulansku kiselinu su vrednosti određene od strane Evropske komisije za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*)

Mikroorganizam	Granice osetljivosti (mikrogram/mL)		
	Osetljiv	Intermedijeran	Rezistentan
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaza negativne stafilokoke 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 Anaerobes ¹	≤ 4	8	> 8
Gram pozitivni Anaerobes ¹	≤ 4	8	> 8
Granice osetljivosti nezavisne od vrste ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Prijavljene vrednosti odnose se na koncentracije amoksicilina. U cilju ispitivanja osetljivosti, koncentracija klavulanske kiseline je fiksna i iznosi 2 mg/L.

² Prijavljene vrednosti odnose se na koncentracije oksacilina.

³ Granične vrednosti osetljivosti navedene u tabeli zasnovane su na granicama osetljivosti na ampicilin.

⁴ Granica rezistentnosti R>8 mg/L obezbeđuje da su svi izolati sa postojećim mehanizmima rezistencije prijavljeni kao rezistentni.

⁵ Granične vrednosti osetljivosti navedene u tabeli zasnovane su na granicama osetljivosti na benzilpenicilin.

Prevalenca rezistentnosti može varirati u zavisnosti od geografskog podneblja i vremenskog razdoblja za navedene vrste mikroorganizama, pa je poželjno postojanje lokalnih informacija o rezistentnosti, posebno prilikom primene leka u terapiji teških infekcija. Ukoliko je neophodno, kada je prevalenca rezistencije na lokalnom nivou takva da se dovodi u pitanje korist primene leka u terapiji pojedinih tipova infekcija, trebalo bi potražiti savet eksperta.

<u>Često osetljive vrste</u>
<u>Aerobni Gram pozitivni mikroorganizmi</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (osetljiv na meticilin) [‡]
Koagulaza negativne stafilokoke (osetljive na meticilin)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> i ostale beta-hemolitičke streptokoke
<i>Streptococcus viridans</i> grupa

<p><u>Aerobni Gram negativni mikroorganizmi</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem</u></p> <p><u>Aerobni Gram pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i>[§]</p> <p><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></p>
<p><u>Prirodno rezistentni mikroorganizmi</u></p> <p><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></p> <p><u>Ostali mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>[§] Prirodno intermedijerno osjetljivi u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije. [£] Sve meticilin-rezistentne stafilokoke su rezistentne na amoksicilin/klavulansku kiselinu. ¹ Infekciju bakterijom <i>Streptococcus pneumoniae</i> koja je rezistentna na penicilin ne bi trebalo lečiti navedenom formulacijom amoksicilina/klavulanske kiseline (videti odeljke 4.2 i 4.4). ² U pojedinim zemljama EU prijavljena je pojava sojeva sa sniženom osjetljivošću, sa učestalošću višom od 10%.</p>

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Amoksicilin i klavulanska kiselina su u potpunosti disocirani u vodenom rastvoru pri fiziološkoj vrednosti pH. Prilikom oralne primene obe komponente se brzo i dobro resorbuju. Resorpcija amoksicilina/klavulanske kiseline je optimalna prilikom primene leka na početku obroka. Nakon oralne

primene leka, bioraspoloživost amoksicilina i klavulanske kiseline iznosi približno 70%. Farmakokinetičke karakteristike obe komponente u plazmi su slične i vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) za svaku pojedinačnu komponentu iznosi približno 1 sat.

Farmakokinetički rezultati ispitivanja dobijeni za amoksicilin/klavulanska kiselina (tablete jačine 875 mg/125 mg, primenjene dva puta dnevno) nakon primene kod zdravih ispitanika na početku obroka su navedeni u tabeli niže:

Farmakokinetički parametri, srednja vrednost (\pm SD)					
Primenjene aktivne supstance	Doza	C_{max}	T_{max}^*	$PIK_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
	(mg)	(mikrograma/mL)	(h)	((mikrograma*h)/mL)	(h)
Amoksicilin					
Amoksicilin/ klavulanska kiselina 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					
Amoksicilin/ klavulanska kiselina 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

* Medijana (opseg)

Koncentracije amoksicilina i klavulanske kiseline u serumu dobijene nakon primene amoksicilina/klavulanske kiseline su slične koncentracijama dobijenim nakon oralne primene pojedinačnih ekvivalentnih doza amoksicilina ili klavulanske kiseline.

Distribucija

Od ukupne količine prisutne u plazmi, za proteine plazme je vezano približno 25% klavulanske kiseline i 18% amoksicilina. Pravidni volumen distribucije iznosi oko 0,3-0,4 L/kg za amoksicilin i oko 0,2 L/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primene i amoksicilin i klavulanska kiselina nađeni su u žučnoj kesi, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu, sinovijanim i peritonealnim tečnostima, žuči i gnoju. Amoksicilin se ne distribuira u dovoljnoj meri u cerebrospinalnu tečnost.

Na osnovu studija na životinjama, nema dokaza o značajnom zadržavanju u tkivima materija poreklom od neke od aktivnih supstanci leka. Amoksicilin se, kao i većina penicilinskih lekova, može naći u majčinom mleku. Klavulanska kiselina se takođe može naći u majčinom mleku u tragovima (videti odeljak 4.6).

Pokazano je da i amoksicilin i klavulanska kiselina prolaze placentnu barijeru (videti odeljak 4.6).

Biotransformacija

Amoksicilin se delom ekskretuje u urin u vidu neaktivne penicilinske kiseline u količinama koje su ekvivalentne 10 do 25% inicijalne doze. Klavulanska kiselina podleže intenzivnom metabolizmu u ljudskom organizmu i eliminiše se putem urina i fecesa, i u obliku ugljen-dioksida u izdahnutom vazduhu.

Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksicilina je putem bubrega, dok se eliminacija klavulanske kiseline odvija i renalnim i nerenalnim mehanizmima.

Srednje poluvreme eliminacije amoksicilina/klavulanske kiseline iznosi približno jedan sat a prosečan ukupni klirens iznosi približno 25 L/h kod zdravih ispitanika. Približno 60 do 70% amoksicilina i približno

40 do 65% klavulanske kiseline se u nepromenjenom obliku izluči urinom tokom prvih 6 sati od primene jedne tablete fiksne kombinacije amoksicilin/klavulanska kiselina, jačine 250 mg/125 mg ili 500 mg/125 mg. Različitim ispitivanjima je utvrđeno da urinarna ekskrecija od 50-85% za amoksicilin i 27-60% za klavulansku kiselinu tokom perioda od 24 sata. Što se tiče klavulanske kiseline najveća količina izluči se tokom prva 2 sata od primene leka.

Istovremena upotreba probenecida odlaže izlučivanje amoksicilina, ali ne odlaže izlučivanje klavulanske kiseline putem bubrega (videti odeljak 4.5).

Uzrast

Poluvreme eliminacije amoksicilina je slično kod dece uzrasta približno od oko 3 meseca do 2 godine života, kod starije dece i odraslih osoba. U slučaju veoma male dece (uključujući novorođenčad rođenu pre termina) tokom prve nedelje života učestalost primene leka ne bi trebalo da prelazi dva puta dnevno, zbog nerazvijenih renalnih puteva eliminacije. Kod starijih pacijenata se, s obzirom na veću verovatnoću smanjene funkcije bubrega, savetuje oprez prilikom odabira doze leka, a može biti korisno i praćenje funkcije bubrega.

Pol

Nakon oralne primene amoksicilina/klavulanske kiseline zdravim ispitanicima muškog i ženskog pola, utvrđeno je da pol nema značajan uticaj na farmakokinetiku amoksicilina ili klavulanske kiseline.

Oštećenje funkcije bubrega

Ukupni klirens amoksicilina/klavulanske kiseline iz seruma se smanjuje proporcionalno sa smanjenjem bubrežne funkcije. Smanjenje klirensa leka je izrazitije kod amoksicilina nego kod klavulanske kiseline, s obzirom na to da se veći procenat amoksicilina izlučuje putem bubrega. Zbog toga se u slučaju oštećene funkcije bubrega, moraju primeniti doze, koje će sprečiti neželjenu akumulaciju amoksicilina, a da se pri tome održavanju adekvatne koncentracije klavulanske kiseline (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Savetuje se oprez prilikom određivanja doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre uz redovno praćenje funkcije jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci zasnovani na ispitivanjima bezbednosti farmakologije, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti ne ukazuju na postojanje posebnih rizika za ljude.

Ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza sprovedenim primenom amoksicilina/klavulanske kiseline na psima ukazale su na nadražaj želuca, povraćanje i prebojenost jezika.

Ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedena sa kombinacijom amoksicilin/klavulanska kiselina, kao ni sa njenim pojedinačnim komponentama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance su:

Jezgro tablete:

celuloza, mikrokristalna (E460);

natrijum-skrobljokolat (tip A);

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551);

magnezijum-stearat (E470b).

Film (obloga) tablete:

Opadry White Y-1-7000;
hidroksipropilmetilceluloza;
titan-dioksid (E171);
makrogol 400.

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//Al) koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 10 film tableta (ukupno 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

Ili

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//Al) koji sadrži 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 7 film tableta (ukupno 14 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

515-01-02007-20-001 Betaklav, film tablete, 14 x (875mg/125mg)

515-01-02006-20-001 Betaklav, film tablete, 10 x (875mg/125mg)

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 17.11.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 22.01.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2021.