

1.3.1	Amoxicillin sodium + Clavulanate potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Betaklav 1000 mg/200 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1000 mg amoksicilina v obliki 1060 mg natrijevega amoksicilinata in 200 mg klavulanske kisline v obliki 238,3 mg kalijevega klavulanata.

Ena viala vsebuje 2,7 mmol (62,9 mg) natrija in 1 mmol (39,3 mg) kalija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje.

Prašek je bel ali skoraj bel kristalni prašek.

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):

- hude okužbe ušesa, nosu in žrela (npr. mastoiditis, peritonzilarne okužbe, epiglottitis in sinuzitis v primeru spremljajočih hudih sistemskih znakov in simptomov),
- akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa (ustrezno diagnosticiranega),
- 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,
- intraabdominalne okužbe,
- okužbe ženskih spolnih organov.

Profilaksa pred okužbami, povezanimi z večjimi kirurškimi posegi pri odraslih, npr.:

- prebavil,
- v medeničnem predelu,
- glave in vratu,
- žolčnega sistema.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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:

SmPCPIL009237/6	23.03.2010 – Updated: 31.01.2011	Page 1 of 12
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Amoxicillin sodium + Clavulanate potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- 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 zdravilo Betaklav prašek za raztopino za injiciranje uporabljeno, kot je priporočeno spodaj, zagotavlja celoten dnevni odmerek 3000 mg amoksicilina in 600 mg klavulanske kisline. Če se izkaže, da je potreben večji dnevni odmerek amoksicilina, je priporočljivo izbrati drugo intravensko obliko zdravila Betaklav, da bi se izognili nepotrebno velikim dnevnim odmerkom klavulanske kisline.

Trajanje zdravljenja je treba določiti glede na bolnikov odziv. Nekatere okužbe (npr. osteomielitis) zahtevajo dolgotrajnejše zdravljenje. Zdravljenje odraslih in otrok naj ne traja več kot 14 dni brez ponovnega pregleda in presoje, ali je to zdravilo res še potrebno (glejte poglavje 4.4 glede dolgotrajnega zdravljenja).

Upoštevati je treba lokalne smernice glede ustrezne pogostnosti odmerjanja amoksicilin/klavulanske kisline.

Odrasli in otroci ≥ 40 kg

Priporočeni odmerki za zdravljenje okužb, ki so našteje v poglavju 4.1:

- 1000 mg/200 mg vsakih 8 ur.

Kirurška profilaksa	Za posege, ki trajajo manj kot 1 uro, je priporočeni odmerek zdravila Betaklav od 1000 mg/200 mg do 2000 mg/200 mg, uporabljen pri indukciji anestezije. (Odmerke 2000 mg/200 mg je mogoče doseči z uporabo alternativne intravenske oblike zdravila Betaklav.) Za posege, ki trajajo več kot 1 uro, je priporočeni odmerek zdravila Betaklav od 1000 mg/200 mg do 2000 mg/200 mg, uporabljen pri indukciji anestezije, in do 3 odmerke 1000 mg/200 mg v 24 urah. Jasni klinični znaki okužbe pri operaciji zahtevajo normalen cikel intravenskega ali peroralnega zdravljenja pooperativno.
---------------------	---

Otroci < 40 kg

Priporočeni odmerki:

- Otroci, stari 3 mesece in več: 25 mg/5 mg na kg telesne mase na osem ur.
- Otroci, ki so stari manj kot 3 mesece in tehtajo manj kot 4 kg: 25 mg/5 mg na kg telesne mase na dvanajst ur.

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara ledvic

SmPCPIL009237/6	23.03.2010 – Updated: 31.01.2011	Page 2 of 12
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Amoxicillin sodium + Clavulanate potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Prilagoditve odmerka temeljijo na največji priporočeni koncentraciji amoksicilina. Bolniki z očistkom kreatinina (CrCl) nad 30 ml/min ne potrebujejo prilagoditve odmerka.

Odrasli in otroci ≥ 40 kg

CrCl: 10–30 ml/min	Začetni odmerek 1000 mg/200 mg in potem 500 mg/100 mg dvakrat na dan
CrCl < 10 ml /min	Začetni odmerek 1000 mg/200 mg in potem 500 mg/100 mg na 24 ur
Hemodializa	Začetni odmerek 1000 mg/200 mg in potem 500 mg/100 mg na 24 ur, z dodatkom 500 mg/100 mg na koncu dialize (ker se zmanjša tako serumska koncentracija amoksicilina kot klavulanske kisline)

Otroci <40 kg

CrCl: 10 do 30 ml/min	25 mg/5 mg na kg na 12 ur
CrCl < 10 ml /min	25 mg/5 mg na kg na 24 ur
Hemodializa	25 mg/5 mg na kg na 24 ur, z dodatkom 12,5 mg/2,5 mg na kg na koncu dialize (ker se zmanjša tako serumska koncentracija amoksicilina kot klavulanske kisline)

Okvara jeter

Odmerjajte previdno in redno kontrolirajte delovanje jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Betaklav je za intravensko uporabo.

Zdravilo Betaklav se daje v injekciji v obdobju od treh do štirih minut.

Zdravilo Betaklav ni primerno za intramuskularno uporabo.

Otroci, stari manj kot 3 mesece, smejo dobiti zdravilo amoksicilin/klavulanska kislina le z infuzijo.

Zdravljenje z zdravilom Betaklav je mogoče začeti z uporabo intravenske oblike in ga dokončati z ustrezno peroralno obliko, kakršna je primerna za posameznega bolnika.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za amoksicilin, klavulansko kislino, druge penicilinske antibiotike, pomožne snovi zdravila.

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

1.3.1	Amoxicillin sodium + Clavulanate potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri bolnikih, zdravljenih s penicilini, so bile opisane resne in občasno smrtno preobčutljivostne (anafilaktoidne) reakcije. Te reakcije so verjetnejše pri osebah z anamnezo preobčutljivosti za penicilin in pri atopičnih posameznikih. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje z amoksicilin/klavulansko kislino prekiniti in uvesti ustrezno drugo zdravljenje.

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 odpornost proti betalaktamskim zdravilom, ki ni posledica betalaktamaz, dovzetnih za zavrtje s klavulansko kislino. Ker ni dostopnih specifičnih podatkov za t>MIK in ker so podatki za primerljive peroralne oblike mejni, ta oblika (brez dodatnega amoksicilina) morda ni primerna za zdravljenje okužb s *Streptococcus pneumoniae*, odpornim na penicilin.

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

Uporabi amoksicilin/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).

Jetni 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. Jetni 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, vključno z amoksicilinom, 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.

1.3.1	Amoxicillin sodium + Clavulanate potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri bolnikih, ki so dobivali amoksisicilin/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 odmerke prilagoditi stopnji okvare (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z manjšim izločanjem urina so v redkih primerih opažali kristalurijo, predvsem med parenteralnim zdravljenjem. Med uporabo velikih odmerkov amoksisicilina je priporočljivo vzdrževati ustrezen vnos tekočin in izločanje urina, da bi zmanjšali možnost amoksisicilinske kristalurije. Pri bolnikih z urinskim katetrom je treba prehodnost katetra redno preverjati (glejte poglavje 4.9).

Med zdravljenjem z amoksisicilinom je treba za testiranje glukoze v urinu uporabiti encimske metode z glukoza-oksidado, 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 amoksisicilin/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 amoksisicilin/klavulansko kislino, tolmačiti previdno in jih potrditi z drugimi diagnostičnimi metodami.

Betaklav raztopina za injiciranje vsebuje 2,7 mmol (62,9 mg) natrija in 1 mmol (39,3 mg) kalija v eni viali. To morajo upoštevati bolniki, ki imajo zmanjšano funkcijo ledvic ali bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija in kalija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulansi

Peroralni antikoagulansi 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 cikel amoksisicilina. Če je potrebna sočasna uporaba, je treba protrombinski čas in internacionalno normalizirano razmerje natančno kontrolirati, ko se amoksisicilin 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 amoksisicilina. Sočasna uporaba probenecida lahko povzroči povečanje in podaljšanje koncentracije amoksisicilina v krvi, ne pa tudi klavulanske kisline.

4.6 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 amoksisicilina/klavulanske kisline med nosečnostjo pri človeku ne kažejo povečanega tveganja

1.3.1	Amoxicillin sodium + Clavulanate potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

prirojenih malformacij. V eni sami študiji pri ženskah s predčasnim, prezgodnjim pretrganjem plodove ovojnice je bilo opisano, da je lahko profilaktično zdravljenje z amoksicilin/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 materino mleko (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. Amoksicilin/klavulansko kislino naj bi med obdobjem dojenja uporabili šele, ko zdravnik oceni korist in tveganje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše opisani neželeni učinki so driska, navzea in bruhanje.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Betaklav, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih:

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		mukokutana kandidoza			razrast neobčutljivih organizmov
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				reverzibilna levkopenija (vključno z nevtropenijo), trombocitopenija	reverzibilna agranulocitoza, hemolitična anemija, podaljšanje časa krvavitve in protrombinskega časa ¹
Bolezni imunskega sistema ¹⁰					angionevrotični edem, anafilaksija, serumski bolezni podoben sindrom, preobčutljivostni vaskulitis
Bolezni živčevja			omotica, glavobol		konvulzije ²
Žilne bolezni				tromboflebitis ³	
Bolezni	driska	navzea,	prebavne		z antibiotikom povezani

1.3.1	Amoxicillin sodium + Clavulanate potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

prebavil		bruhanje	motnje		kolitis ⁴
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvišanje AST in/ali ALT ⁵		hepatitis ⁶ , holestatska zlatenica ⁶
Bolezni kože in podkožja ⁷			izpuščaj na koži, srbenje, urtikarija	multiformni eritem	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozni eksfoliativni dermatitis, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) ⁹
Bolezni sečil					intersticijski nefritis, kristalurija ⁸

¹Glejte poglavje 4.4.

²Glejte poglavje 4.4.

³Na mestu injiciranja.

⁴Vključno s psevdomembranskim kolitisom in hemoragičnim kolitisom (glejte poglavje 4.4).

⁵Pri bolnikih, zdravljenih z betalaktamskimi antibiotiki, so zabeležili zmerno zvišanje AST in/ali ALT, toda pomen teh izsledkov ni znan.

⁶Ti dogodki so bili zabeleženi z drugimi penicilini in cefalosporini (glejte poglavje 4.4).

⁷Če se pojavi preobčutljivostna dermatitična reakcija, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4).

⁸Glejte poglavje 4.9.

⁹Glejte poglavje 4.3.

¹⁰Glejte poglavji 4.3 in 4.4.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki prevelikega odmerjanja

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.

Opisana je precipitacija amoksicilina v urinskih katetrih, predvsem po intravenski uporabi velikih odmerkov. Redno je treba preverjati prehodnost katetra (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje zastrupitve

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: kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta, oznaka ATC: J01CR02.

Način delovanja

SmPCPIL009237/6	23.03.2010 – Updated: 31.01.2011	Page 7 of 12
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Amoxicillin sodium + Clavulanate potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Amoksisicilin 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.

Amoksisicilin je občutljiv za razgradnjo z betalaktamazami, ki jih proizvaja rezistentna bakterija, in zato spekter delovanja samega amoksisicilina ne zajema organizmov, ki izdelujejo te encime.

Klavulanska kislina je betalaktam, po zgradbi podoben penicilinu. Inaktivira nekatere betalaktamaze in tako prepreči inaktivacijo amoksisicilina. Klavulanska kislina sama nima klinično uporabnega protibakterijskega učinka.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Čas, ko koncentracija v serumu ostane nad minimalno inhibicijsko koncentracijo ($t > \text{MIK}$) velja kot glavna determinanta učinkovitosti amoksisicilina.

Mehanizmi odpornosti

Glavna mehanizma odpornosti proti amoksisicilinu/klavulanski kislini sta:

- Inaktivacija s tistimi bakterijskimi beta-laktamazami, ki jih ne zavre klavulanska kislina, vključno s skupinami B, C in D.
- Sprememba penicilin-vežočih beljakovin (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

Mejne vrednosti MIK za amoksisicilin/klavulansko kislino sta navedeni v EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Organizem	Mejne vrednosti občutljivosti ($\mu\text{g/ml}$)		
	Občutljivi	Srednje občutljivi	Odporni
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaza-negativni stafilokoki ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1 – 2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1, 4}	-	-	> 8
Gramnegativni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Grampozitivni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto ¹	≤ 2	4 – 8	> 8

¹Navedene vrednosti so za koncentracije amoksisicilina. Za namene preizkušanja občutljivosti je koncentracija klavulanske kisline fiksirana pri 2 mg/l.

²Navedene vrednosti so za koncentracije oksacilina.

³Mejne vrednosti v preglednici temeljijo na mejnih vrednostih za ampicilin.

⁴Mejna vrednost odpornosti $R > 8 \text{ mg/l}$ zagotavlja, da so vsi izolati s tem mehanizmom odpornosti prijavljeni kot odporni.

⁵Mejne vrednosti v preglednici temeljijo na mejnih vrednostih za benzilpenicilin.

1.3.1	Amoxicillin sodium + Clavulanate potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje zemljepisno in v času, zato so zažele 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
<u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin) [£] <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> in drugi betahemolitični streptokoki Skupina <i>Streptococcus viridans</i> <u>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> [§] <i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost
<u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> [§] <u>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Inherentno odporni organizmi
<u>Aerobni gramnegativni 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>Drugi mikroorganizmi</u>

1.3.1	Amoxicillin sodium + Clavulanate potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Chlamydia trachomatis
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

^sNaravna srednja občutljivost brez mehanizma pridobljene odpornosti.

[£]Vsi stafilokoki, odporni proti meticilinu, so odporni proti amoksicilinu/klavulanski kislini.

[§]Vsi sevi z odpornostjo na amoksicilin, ki ni posredovana preko beta-laktamaz, so odporni na amoksicilin/klavulansko kislino.

¹Ta oblika amoksicilina/klavulanske kisline morda ni primerna za zdravljenje okužb s *Streptococcus pneumoniae*, odpornih na penicilin (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

²V nekaterih državah EU so bili sevi z zmanjšano občutljivostjo opisani s pogostnostjo nad 10 %.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

V nadaljevanju so predstavljeni farmakokinetični rezultati študij, v katerih so amoksicilin/klavulansko kislino uporabili v skupinah zdravih prostovoljcev kot 500 mg/100 mg ali 1000 mg/200 mg v bolusni intravenski injekciji.

Povprečne vrednosti farmakokinetičnih parametrov					
<i>Bolusna intravenska injekcija</i>					
Uporabljen odmerek	odmerek (mg)	C_{max} (µg/ml)	t_{1/2} (h)	AUC_(0-24 h) (h.mg/ml)	Pojavljanje v urinu (% 0 do 6 h)
amoksicilin	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
klavulanska kislina	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
amoksicilin	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
klavulanska kislina	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0

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).

Presnova

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.

1.3.1	Amoxicillin sodium + Clavulanate potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Amoksisicilin/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 % amoksisicilina in približno 40 do 65 % klavulanske kisline se izloči nespremenjenih v urinu v prvih 6 urah po uporabi same bolusne intravenske injekcije 500/100 mg ali ene same bolusne intravenske injekcije 1000/200 mg. Različne študije so ugotovile, da se v 24 urah v urinu izloči od 50 do 85 % amoksisicilina 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 amoksisicilina, ne pa tudi ledvičnega izločanja klavulanske kisline (glejte poglavje 4.5).

Starost

Eliminacijski razpolovni čas amoksisicilina 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 uporabe zaradi nezrelosti ledvične poti izločanja ne sme presegati dajanja dvakrat na dan. Ker je verjetnost zmanjšane delovanja ledvic pri starejših bolnikih večja, jim je treba odmere določiti previdno, koristno pa je tudi nadziranje delovanja ledvic.

Okvara ledvic

Celotni serumski očistek amoksisicilina/klavulanske kisline se zmanjšuje sorazmerno z zmanjševanjem delovanja ledvic. Zmanjšanje očistka zdravila je izrazitejše pri amoksisicilinu kot pri klavulanski kislini, ker se večji delež amoksisicilina izloči skozi ledvice. Odmerki pri okvari ledvic morajo biti torej takšni, da preprečijo nepotrebno kopičenje amoksisicilina, 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 amoksisicilina/klavulanske kisline pri psih so pokazale draženje želodca, bruhanje in spremenjeno barvo jezika.

Študij kancerogenosti z amoksisicilinom/klavulanska kislina ni bilo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ne vsebuje pomožnih snovi.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili (še posebno ne s kortikosteroidi) razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Glukoza, natrijev bikarbonat ali dekstran se ne smejo uporabiti skupaj z zdravilom.

6.3 Rok uporabnosti

1.3.1	Amoxicillin sodium + Clavulanate potassium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

2 leti.

Pripravljeno raztopina za injiciranje je treba uporabiti v 15 minutah po pripravi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala, gumijasta zaporka, plastična zaporka: 1 viala z 1,2 g praška za injiciranje, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Raztopino za injiciranje pripravimo neposredno pred dajanjem.

Pri raztapljanju se pojavi prehodno roza barva, ki se spremeni v rumenkasto ali rahlo opalescentno.

Vsebino viala raztopimo z vodo za injekcije ali 0,9 % raztopino natrijevega klorida za injekcije. Za infuzijo lahko uporabimo tudi 0,167 M natrijev laktat, Ringerjevo raztopino ali Hartmanovo raztopino.

Priprava injekcijske raztopine

1 vialo zdravila Betaklav 1000 mg/200 mg praška za raztopino za injiciranje raztopimo z najmanj 20 ml topila in počasi vbrizgamo v veno (3 do 4 minute).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

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

5363-I-772/08

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja: 3. 12. 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 6. 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 1. 2011