

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Betaklav 400 mg/57 mg v 5 ml prašek za peroralno suspenzijo

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 ml suspenzije vsebuje 400 mg amoksicilina (v obliki amoksicilin trihidrata) in 57 mg klavulanske kisline (v obliki kalijevega klavulanata).

1 ml suspenzije vsebuje 80 mg amoksicilina (v obliki amoksicilin trihidrata) in 11,4 mg klavulanske kisline (v obliki kalijevega klavulanata).

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

5 ml suspenzije vsebuje 12,5 mg aspartama (E951). 1 ml suspenzije vsebuje 2,5 mg aspartama (E951).

5 ml suspenzije vsebuje 12,307 mg kalija. 1 ml suspenzije vsebuje 2,461 mg kalija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno suspenzijo

Bel do umazano bel 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):

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

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Odmerki so povsod izraženi kot vsebnost amoksicilina/klavulanske kisline, razen kjer so navedeni kot vsebnost posameznih učinkovin.

Pri izbiri odmerka zdravila Betaklav za zdravljenje posamezne okužbe je treba upoštevati:

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

Če je ta oblika zdravila Betaklav uporabljena, kot je priporočeno spodaj, zagotavlja otrokom s telesno maso < 40 kg največji dnevni odmerek 1000–2800 mg amoksicilina/143–400 mg klavulanske kisline.

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

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

*Odrasle in otroke*  $\geq$  40 kg je treba zdraviti s formulacijami zdravila Betaklav za odrasle.

#### *Pediatrična populacija*

*Otroci* < 40 kg

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

Priporočeni odmerki

- Manjši odmerek: 25 mg/3,6 mg/kg/dan do 45 mg/6,4 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih;
- Večji odmerek: 15 mg/6,4 mg/kg/dan do 70 mg/10 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih v primeru nekaterih okužb (kot so otitis media, sinuzitis in okužbe spodnjih dihal).

Telesna masa (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/dan Odmerek v ml, ki ga je treba dati vsakih 12 ur.	45 mg/6,4 mg/kg/dan Odmerek v ml, ki ga je treba dati vsakih 12 ur.	70 mg/10 mg/kg/dan Odmerek v ml, ki ga je treba dati vsakih 12 ur.	Telesna masa (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/dan Odmerek v ml, ki ga je treba dati vsakih 12 ur.	45 mg/6,4 mg/kg/dan Odmerek v ml, ki ga je treba dati vsakih 12 ur.	70 mg/10 mg/kg/dan Odmerek v ml, ki ga je treba dati vsakih 12 ur.
4.0	0.6	1.2	NP	22.0	3.4	6.2	9.6
5.0	0.8	1.4	NP	23.0	3.6	6.6	10.2
6.0	1.0	1.8	NP	24.0	3.8	6.8	10.6
7.0	1.2	2.0	NP	25.0	4.0	7.0	11.0
8.0	1.4	2.4	NP	26.0	4.2	7.4	11.4
9.0	1.4	2.6	NP	27.0	4.2	7.6	11.8
10.0	1.6	2.8	NP	28.0	4.4	8.0	12.4
11.0	1.8	3.2	NP	29.0	4.6	8.2	12.8
12.0	2.0	3.4	5.4	30.0	4.8	8.4	13.2
13.0	2.0	3.8	5.8	31.0	4.8	8.8	13.6

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

14.0	2.2	4.0	6.2	32.0	5.0	9.0	14.0
15.0	2.4	4.2	6.6	33.0	5.2	9.4	14.4
16.0	2.6	4.6	7.0	34.0	5.4	9.6	15.0
17.0	2.8	4.8	7.4	35.0	5.6	9.8	15.4
18.0	2.8	5.2	8.0	36.0	5.6	10.2	15.8
19.0	3.0	5.4	8.4	37.0	5.8	10.4	16.2
20.0	3.2	5.6	8.8	38.0	6.0	10.8	16.6
21.0	3.4	6.0	9.2	39.0	6.2	11.0	17.2

NP – Ni priporočljivo.

Kliničnih podatkov o odmerkih za obliko zdravila Betaklav 7 : 1, večjih od 45 mg/6,4 mg/kg na dan za otroke, mlajše od 2 let, ni na voljo.

Kliničnih podatkov za obliko zdravila Betaklav 7 : 1 za bolnike, mlajše od 2 mesecev, ni na voljo, zato za to populacijo ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

Da bi zdravilo odmerili v skladu s priporočenim odmerjanjem je treba razmisliti o alternativnih peroralnih oblikah zdravila Betaklav.

Otroke lahko zdravimo z zdravilom Betaklav v obliki tablet ali suspenzije. Za otroke, stare 6 let ali manj, je priporočeno zdravljenje z zdravilom Betaklav v obliki suspenzije.

Odmerek (ml), ki ga je treba dati bolniku dvakrat na dan, se lahko izračuna tudi s pomočjo spodnje formule:

<u>Odmerek (ml), ki ga je treba dati dvakrat na dan</u>	=	<u>priporočen odmerek amoksicilina* (mg/kg/dan) x telesna masa (kg)</u>
		<u>pripravljena suspenzija amoksicilina* (mg/ml) x 2 (deljena odmerka)</u>

\*za ta izračun je treba upoštevati samo amoksicilin

$$\frac{\text{Odmerek (ml), ki ga je treba dati dvakrat na dan}}{\text{je treba dati dvakrat na dan}} = \frac{25 \text{ (mg/kg/dan)} \times 14 \text{ (kg)}}{80 \text{ (mg/ml)} \times 2 \text{ (deljena odmerka)}}$$

$$\frac{\text{Odmerek (ml), ki ga je treba dati dvakrat na dan}}{\text{je treba dati dvakrat na dan}} = \frac{350 \text{ (mg)}}{160 \text{ (mg/ml)}}$$

$$\frac{\text{Odmerek (ml), ki ga je treba dati dvakrat na dan}}{\text{je treba dati dvakrat na dan}} = 2.2 \text{ ml}$$

#### Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna. Starejše bolnike je treba zdraviti z oblikami zdravila Betaklav za odrasle.

#### Okvara ledvic

Bolniki z očistkom kreatinina (CrCl) nad 30 ml/min ne potrebujejo prilagoditve odmerka.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 30 ml/min ni priporočljivo uporabljati oblik zdravila

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Betaklav z razmerjem amoksicilina in klavulanske kisline 7 : 1, ker ni na voljo prilagoditev odmerka.

#### *Okvara jeter*

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

#### Način uporabe

Zdravilo Betaklav je za peroralno uporabo.

Uporabite na začetku obroka, da boste zmanjšali možnost gastrointestinalne intolerance.

Zdravljenje je mogoče začeti parenteralno v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za i.v. obliko in ga nadaljevati s peroralno obliko.

Pretresite plastenko, da boste zrahljali prašek, po navodilih dodajte vodo, jo obrnite in ponovno pretresite.

Plastenko pretresite pred vsako uporabo (glejte poglavje 6.6).

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

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

Pri bolnikih, zdravljenih s penicilini, so bile opisane resne in občasno smrtne preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaktoidnimi reakcijami in hudimi kožnimi neželenimi učinki).

Preobčutljivostne reakcije lahko napredujejo tudi v Kounisov sindrom, resno alergijsko reakcijo, ki lahko povzroči miokardni infarkt (glejte poglavje 4.8). Te reakcije so verjetnejše pri osebah z anamnezo preobčutljivosti za penicilin in pri atopičnih posameznikih. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje z amoksicilinom/klavulansko kislino prekiniti in uvesti ustrezno drugo zdravljenje.

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

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

Ta oblika zdravila Betaklav ni primerna za uporabo tam, kjer obstaja veliko tveganje, da imajo domnevni patogeni zmanjšano občutljivost ali odpornost proti betalaktamskim zdravilom, ki ni

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

posledica beta-laktamaz, dovzetnih za zavrtje s klavulansko kislino. Ta oblika se ne sme uporabljati za zdravljenje penicilin odporne *S. pneumoniae*.

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

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

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

Dolgotrajna uporaba lahko občasno povzroči razrast neobčutljivih organizmov.

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

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

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

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

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

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

Pri bolnikih z manjšim izločanjem urina so v redkih primerih opažali kristalurijsko (vključno z akutno ledvično poškodbo), predvsem med parenteralnim zdravljenjem. Med uporabo velikih odmerkov amoksicilina je priporočljivo vzdrževati ustrezen vnos tekočin in izločanje urina, da bi zmanjšali možnost amoksicilinske kristalurije. Pri bolnikih z urinskim katetrom je treba prehodnost katetra redno preverjati (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

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

#### *Aspartam*

To zdravilo vsebuje 2,5 mg aspartama v vsakem ml suspenzije. Aspartam je vir fenilalanina. Lahko škoduje ljudem, ki imajo fenilketonurijo, redko genetsko bolezen, pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.

#### *Kalij*

15,8 ml suspenzije vsebuje 1 mmol (39 mg) kalija. To morajo upoštevati bolniki, ki imajo zmanjšano funkcijo ledvic ali bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Peroralni antikoagulanti

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

### Metotreksat

Penicilini lahko zmanjšajo izločanje metotreksata in tako lahko povečajo toksičnost.

### Probenecid

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

### Mofetilmikofenolat

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

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

### Dojenje

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

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

## **4.8 Neželeni učinki**

Najpogosteje opisani neželeni učinki so driska, navzea in bruhanje.

Spodaj so naštetih neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah in med spremljanjem v obdobju trženja zdravila Betaklav, razvrščeni po organskih sistemih MedDRA:

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	
pogosti	mukokutana kandidoza
neznana pogostnost	razrast neobčutljivih organizmov
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
redki	reverzibilna levkopenija (vključno z nevtropenijo) trombocitopenija
neznana pogostnost	reverzibilna agranulocitoza hemolitična anemija podaljšanje časa krvavitve in protrombinskega časa <sup>1</sup>
Bolezni imunskega sistema <sup>10</sup>	
neznana pogostnost	angioedem anafilaksija sindrom, podoben serumski bolezni preobčutljivostni vaskulitis

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Organski sistem	Neželeni učinki
<b>Bolezni živčevja</b>	
občasni	omotica glavobol
neznana pogostnost	reverzibilna hiperaktivnost konvulzije <sup>2</sup> aseptični meningitis
<b>Srčne bolezni</b>	
neznana pogostnost	Kounisov sindrom
<b>Bolezni prebavil</b>	
pogosti	driska navzea <sup>3</sup> bruhanje
občasni	prebavne motnje
neznana pogostnost	kolitis, povezan z antibiotiki <sup>4</sup> črn "dlakav" jezik obarvanje zob <sup>11</sup> sindrom enterokolitisa, povzročenega z zdravili akutni pankreatitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
občasni	zvišanje AST in/ali ALT <sup>5</sup>
neznana pogostnost	hepatitis <sup>6</sup> holestatska zlatenica <sup>6</sup>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
občasni	kožni izpuščaj srbenje urtikarija
redki	multiformni eritem
neznana pogostnost	Stevens-Johnsonov sindrom toksična epidermalna nekroliza bulozni eksfoliativni dermatitis akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) <sup>9</sup> reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) linearna bolezen IgA
<b>Bolezni sečil</b>	
neznana pogostnost	intersticijski nefritis kristalurija (vključno z akutno ledvično poškodbo) <sup>8</sup>
<sup>1</sup> Glejte poglavje 4.4. <sup>2</sup> Glejte poglavje 4.4. <sup>3</sup> Navzea je pogostejša med uporabo velikih peroralnih odmerkov. Če se pojavijo reakcije na prebavilih, jih je mogoče zmanjšati z jemanjem zdravila Betaklav na začetku obroka. <sup>4</sup> Vključno s psevdomembranskim kolitisom in hemoragičnim kolitisom (glejte poglavje 4.4). <sup>5</sup> Pri bolnikih, zdravljenih z betalaktamskimi antibiotiki, so zabeležili zmerno zvišanje AST in/ali ALT, toda pomen teh izsledkov ni znan. <sup>6</sup> Ti dogodki so bili zabeleženi z drugimi penicilini in cefalosporini (glejte poglavje 4.4). <sup>7</sup> Če se pojavi preobčutljivostna dermatitična reakcija, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4). <sup>8</sup> Glejte poglavje 4.9. <sup>9</sup> Glejte poglavje 4.4. <sup>10</sup> Glejte poglavje 4.3 in 4.4. <sup>11</sup> Opisani so bili zelo redki primeri površinskega obarvanja zob pri otrocih. Dobra ustna	

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Organski sistem	Neželeni učinki
higiena lahko pomaga preprečiti obarvanje zob, ker ga je po navadi mogoče odstraniti s ščetkanjem.	

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Simptomi

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

### Zdravljenje

Prebavne simptome je mogoče zdraviti simptomatsko; pozornost je treba nameniti ravnovesju vode in elektrolitov.

Amoksicilin/klavulansko kislino je mogoče iz obtoka odstraniti s hemodializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

### Mehanizem delovanja

Amoksicilin je polsintetski penicilin (betalaktamski antibiotik), ki zavira enega ali več encimov (beljakovine, ki vežejo penicilin) v biosintezni poti bakterijskega peptidoglikana, ki je integralna sestavina zgradbe bakterijske celične stene. Zavrtje sinteze peptidoglikana oslabi celično steno, temu po navadi sledi liza celice in smrt.

Amoksicilin je občutljiv za razgradnjo z beta-laktamazami, ki jih proizvaja rezistentna bakterija, in zato spekter delovanja samega amoksicilina ne zajema organizmov, ki izdelujejo te encime.

Klavulanska kislina je betalaktam, po zgradbi podoben penicilinu. Inaktivira nekatere beta-laktamaze in tako prepreči inaktivacijo amoksicilina. Klavulanska kislina sama nima klinično uporabnega protibakterijskega učinka.

### Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

#### Mehanizmi odpornosti

Glavna mehanizma odpornosti proti amoksicilinu/klavulanski kislini sta:

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

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

#### Mejne vrednosti testiranja občutljivosti

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

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje zemljepisno in v času, zato so zaželeno 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.

<u>Pogosto občutljive vrste</u>
<u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin) £ <i>Coagulase-negative staphylococci</i> (občutljiv za meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> in drugi betahemolitični streptokoki Skupina <i>Streptococcus viridans</i> <u>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost</u>
<u>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$ <u>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</u>

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

*Escherichia coli*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*

#### Inherentno odporni organizmi

#### Aerobni gramnegativni mikroorganizmi

*Acinetobacter* sp.  
*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter* sp.  
*Legionella pneumophila*  
*Morganella morganii*  
*Providencia* spp.  
*Pseudomonas* sp.  
*Serratia* sp.  
*Stenotrophomonas maltophilia*

#### Drugi mikroorganizmi

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Coxiella burnetti*  
*Mycoplasma pneumoniae*

\$ Naravna srednja občutljivost brez mehanizma pridobljene odpornosti.

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

<sup>1</sup> S to obliko amoksicilina/klavulanske kisline se ne sme zdraviti *Streptococcus pneumoniae*, odpornih proti penicilinu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

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

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

Povprečne vrednosti ( $\pm$ SD) farmakokinetičnih parametrov					
uporabljena učinkovina	odmerek	$C_{max}$	$t_{max}^*$	AUC <sub>(0-24h)</sub>	t 1/2
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
amoksicilin					
AMX/CA 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 kislina					
AMX/CA 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

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

#### Porazdelitev

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

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

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

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

#### Biotransformacija

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

#### Izločanje

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

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

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

#### Starost

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

#### Spol

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

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

#### Okvara ledvic

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

#### Okvara jeter

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

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov amoksicilina/klavulanske kisline pri psih so pokazale draženje želodca, bruhanje in spremenjeno barvo jezika.

Študij kancerogenosti z zdravilom Betaklav oziroma njegovima učinkovinama ni bilo.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

silicijev dioksid (E551)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
aspartam (E951)  
jantarna kislina (E363)  
ksantanski gumi (E415)  
hipromeloza (E464)  
aroma maline  
aroma pomaranče  
aroma Golden caramel

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

*Pred pripravo:* 3 leta

*Po pripravi:* Po pripravi je treba zdravilo porabiti v 7 dneh. Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

HDPE plastenka z oznako za nivo tekočine, potrebne za rekonstitucijo, polipropilenska CRC zaporka:

PI_Text071365_3	15.04.2024 - Updated: 10.07.2024	Page 13 of 14
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Amoxicillin/Clavulanic acid
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6 g, 12 g, 14 g oz. 20 g praška za pripravo 30 ml, 60 ml, 70 ml oz. 100 ml peroralne suspenzije, v škatli. V pakiranju je priložena 5 ml polistirenska brizga za peroralno dajanje z označeno skalo od 0,5 ml do 5 ml, z razdelitvijo po 0,5 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo preverite, da je pečat zaporke nedotaknjen. Pretresite plastenko, da zrahljate prašek. Dodajte količino pitne vode (kot je zapisano spodaj). Plastenko obrnite in dobro pretresite.

Jakost	Pakiranje (ml)	Količine vode, ki jo je potrebno dodati pri pripravi (ml)
400 mg/57 mg/5 ml	30	25
	60	56
	70	61
	100	87

Druga možnost je, da plastenko pretresete, da zrahljate prašek nato plastenko napolnete s pitno vodo, tako da bo njen nivo tik pod oznako, jo zaprete in dobro pretresete. Potem prilijete pitno vodo, da bo segala točno do oznake, in še enkrat dobro pretresete.

Plastenko pretresite pred vsako uporabo.

Peroralna suspenzija je bela do umazano bela in ima saden aromatičen vonj.

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/15/02021/021-024

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 8. 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 1. 2. 2021

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 6. 2024