

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Betaklav – Бетаклав 500 mg/125 mg филм-обложени таблети

Betaklav – Бетаклав 875 mg/125 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Бетаклав филм-обложени таблети 500 mg/125 mg

Секоја филм-обложена таблета содржи 500 mg амоксицилин (во облик на амоксицилин трихидрат) и 125 mg клавуланска киселина (во облик на калиум клавуланат)

Бетаклав филм-обложени таблети 875 mg/125 mg

Секоја филм-обложена таблета содржи 875 mg амоксицилин (во облик на амоксицилин трихидрат) и 125 mg клавуланска киселина (во облик на калиум клавуланат)

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети (таблети)

500 mg/125 mg: Филм-обложени таблети со бела боја, со форма на капсула, со втисната ознака "I 06" од едната страна и без ознаки на другата страна, должина на таблетата: $19,40 \pm 0,10$ mm

875 mg/125 mg: Филм-обложени таблети со бела боја, со форма на капсула, со втисната ознака "I 07" од едната страна и без ознаки на другата страна, должина на таблетата: $21,70 \pm 0,10$ mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Бетаклав е индициран за лекување на следните инфекции кај возрасни и деца (погледнете во точка 4.2, 4.4 и 5.1):

- акутен бактериски синуситис (соодветно дијагностициран)
- акутен отитис медиа (воспаление на средно уво)
- акутна егзацербација на хроничен бронхитис (соодветно дијагностициран)
- пневмонија која не е стекната во болница
- циститис
- пиелонефритис
- инфекции на кожата и меките ткива, особено целулитис, каснувања од животни, сериозен апсцес на забите со целулитис кој се шири
- инфекции на коските и зглобовите, особено остеомиелитис

За соодветна употреба на антибиотиците потребно е внимателно следење на официјалните насоки (протоколи).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозите се изразени според содржината на амоксицилин/клавуланска киселина, освен кога дозите се изразени според индивидуална компонента.

При одредување на дозата на лекот Бетаклав за лекување на поединечна инфекција треба да се



Handwritten signature in blue ink.

земат во предвид:

- очекуваните микроорганизми и нивната очекувана осетливост на антибактериски лекови (погледнете во точка 4.4).
- сериозноста и местото на инфекција
- возраста, телесната тежина и функцијата на бубрезите на пациентот, како што е прикажано подолу.

Доколку е неопходно треба да се земе во предвид користење на различни формулации на лекот Бетаклав (на пример, формулации со повисоки дози на амоксицилин и/или различен однос на амоксицилин и клавуланска киселина) (погледнете во точка 4.4 и 5.1).

Дозирање за 500 mg/125 mg амоксицилин/клавуланска киселина

За возрасни и деца со тежина над 40 kg, оваа формулација на лекот Бетаклав обезбедува вкупна дневна доза од 1500 mg амоксицилин/375 mg клавуланска киселина, кога се администрира како што е препорачано подолу. За деца со тежина до 40 kg, оваа формулација на лекот Бетаклав обезбедува максимална дневна доза од 2400 mg амоксицилин/600 mg клавуланска киселина, кога се администрира како што е препорачано подолу.

Дозирање за 875 mg/125 mg амоксицилин/клавуланска киселина

За возрасни и деца со тежина над 40 kg, оваа формулација на лекот Бетаклав обезбедува вкупна дневна доза од 1750 mg амоксицилин/250 mg клавуланска киселина со дозирање два пати на ден и вкупна дневна доза од 2625 mg амоксицилин /375 mg клавуланска киселина со дозирање три пати на ден, кога се администрира како што е препорачано подолу. За деца со тежина до 40 kg, оваа формулација на лекот Бетаклав обезбедува максимална дневна доза од 1000-2800 mg амоксицилин/143-400 mg клавуланска киселина, кога се администрира како што е препорачано подолу.

Доколку има потреба од повисока дневна доза на амоксицилин, се препорачува да се користи друга формулација на амоксицилин/клавуланска киселина со цел да се избегне непотребна администрација на високи дневни дози на клавулонска киселина (погледнете во точка 4.4 и 5.1).

Времетраењето на терапијата треба да се утврди во зависност од одговорот на пациентот. За некои инфекции (на пример, остеомиелитис) е потребна подолготрајна терапија. Терапијата не треба да трае подолго од 14 дена без повторен преглед (погледнете во точка 4.4 во врска со продолжената терапија).

Возрасни и деца со тежина над 40 kg

Препорачани дози за 500 mg/125 mg амоксицилин/клавуланска киселина:

- Една доза од 500 mg/125 mg која се зема три пати на ден;

Препорачани дози за 875 mg/125 mg амоксицилин/клавуланска киселина:

- Стандардна доза: (за сите индикации) 875 mg/125 mg два пати на ден;
- Повисока доза - (особено за инфекции како што се воспаление на средното уво, синуситис, инфекции на долниот респираторен тракт и инфекции на уринарниот тракт): 875 mg/125 mg три пати на ден.

Педијатриска популација

Деца со тежина до 40 kg

Децата може да се лекуваат со таблети и суспензија на лекот Бетаклав.

Препорачани дози за 500 mg/125 mg амоксицилин/клавуланска киселина:

- 20 mg/5 mg/kg/ден до 60 mg/15 mg/kg/ден поделена на три дози.

Имајќи во предвид дека таблетите не може да се поделат, децата со телесна тежина до 25 kg не

смеат да се лекуваат со таблетите на лекот Бетаклав. Децата на возраст до 6 години треба да се лекуваат со суспензија на амоксицилин/клавуланска киселина.

Табелата подолу ја претставува дозата што ја примаат (mg/kg телесна тежина) децата со тежина од 25 kg до 40 kg по давање на една таблета 500/125 mg.

Телесна тежина [kg]	40	35	30	25	Препорачана доза [mg/kg телесна тежина] (види погоре)
Амоксицилин [mg/kg телесна тежина] за една доза (1 филм-обложена таблета)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 – 20
Клавуланска киселина [mg/kg телесна тежина] за една доза (1 филм-обложена таблета)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 - 5

Децата на возраст до 6 години или со тежина под 25 kg треба да се лекуваат со суспензија на амоксицилин/клавуланска киселина.

Нема достапни клинички податоци за дозите на лекот Бетаклав во формулации 4:1 кои се повисоки од 40 mg/10 mg/kg на ден кај деца на возраст под 2 години.

Препорачани дози за 875 mg/125 mg амоксицилин/клавуланска киселина

- 25 mg/3,6 mg/kg/ден до 45 mg/6,4 mg/kg/ден, поделени на две дози;
- За некои инфекции (како што се отитис медиа, синуситис и инфекции на долниот респираторен тракт) може да се дадат до 70 mg/10 mg/kg/ден, поделени на две дози;

Имајќи во предвид дека таблетите не може да се поделат, децата со телесна тежина до 25 kg не смеат да се лекуваат со таблетите на лекот Бетаклав.

Табелата подолу ја претставува дозата што ја примаат (mg/kg телесна тежина) децата со тежина од 25 kg до 40 kg по давање на една таблета 875/125 mg

Телесна тежина [kg]	40	35	30	25	Препорачана доза [mg/kg телесна тежина] (види погоре)
Амоксицилин [mg/kg телесна тежина] за една доза (1 филм-обложена таблета)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5-22,5 (најмногу до 35)
Клавуланска киселина [mg/kg телесна тежина] за една доза (1 филм-обложена таблета)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.8 – 3,2 (најмногу до 5)

Деца со телесна тежина до 25 kg, се препорачува да се лекуваат со Бетаклав суспензија.

Нема достапни клинички податоци за дозите на лекот Бетаклав во формулации 7:1 кои се повисоки од 45 mg/6,4 mg на kg на ден кај деца на возраст под 2 години.

Нема клинички податоци за формулациите 7:1 на лекот Бетаклав кај пациенти под 2-месечна возраст. Затоа не може да се даде препорака за дозирање кај оваа популација.



Постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата.

Пациенти со ренално нарушување

Филм-обложени таблети 500 mg/125 mg

Прилагодувањето на дозата се базира на максималното препорачано ниво на амоксицилин.

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со креатинин клиренс (CrCl) поголем од 30 ml/min.

Возрасни и деца со тежина над 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg два пати на ден
CrCl < 10 ml /min	500 mg/125 mg еднаш дневно
Хемодијализа	500 mg/125 mg на секои 24 часа, плус 500 mg/125 mg за време на дијализата, кои треба да се повторат на крај на дијализата (затоа што концентрациите на амоксицилинот и клавуланската киселина во серумот се намалени)

Деца со тежина под 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg два пати на ден (најмногу 500 mg/125 mg два пати на ден).
CrCl < 10 ml /min	15 mg/3,75 mg/kg како единечна дневна доза (најмногу 500 mg/125 mg).
Хемодијализа	15 mg/3,75 mg/kg на ден еднаш дневно. Пред хемодијализа 15 mg/3,75 mg/kg. Со цел да се вратат нивоата на лекот во циркулацијата, по хемодијализата треба да се администрираат 15 mg/3,75 mg на kg.

Филм-обложени таблети 875 mg/125 mg

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со креатинин клиренс (CrCl) поголем од 30 ml/min. Кај пациенти со креатинин клиренс помал од 30 ml/min, не се препорачува употреба на формулации на лекот Бетаклав со однос амоксицилин/клавулонска киселина 7:1, затоа што не се достапни препораки за прилагодување на дозата.

Пациенти со хепатално нарушување

Потребно е претпазливо дозирање и следење на функцијата на црниот дроб во редовни временски интервали (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

Начин на употреба

Лекот Бетаклав е наменет за перорална употреба.

За да се намалат потенцијалните гастроинтестинални потешкотии и да се оптимизира апсорпцијата на амоксицилин/клавуланска киселина, лекот треба да се администрира на почеток на оброкот.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активните супстанции, на некој од пеницилините или на некоја од помошните супстанции на лекот наведени во точка 6.1.

Историја на сериозна моментална хиперсензитивна реакција (на пример, анафилакса) на друг бета-лактамски агент (на пример, цефалоспорин, карбапенем или монобактам).

Историја на жолтица/хепатално нарушување поврзано со амоксицилин/клавуланска киселина (погледнете во точка 4.8).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Пред започнување на терапијата со амоксицилин/клавуланска киселина, треба внимателно да се испита дали имало претходни хиперсензитивни реакции на пеницилини, цефалоспорини или други бета-лактамски антибиотици (погледнете во точка 4.3 и 4.8).

Сериозни и понекогаш фатални хиперсензитивни (вклучително анафилактични реакции и сериозни кутани реакции) реакции биле пријавени кај пациенти на терапија со пеницилин. Хиперсензитивни реакции можат да прогресираат до Коунис синдром, сериозна алергиска реакција која може да резултира до миокарден инфаркт (погледнете во точка 4.8). Овие реакции најчесто се појавуваат кај индивидуи со историја на хиперсензитивност на пеницилин и кај атопични индивидуи. Доколку се појави алергиска реакција, терапијата со амоксицилин/клавуланска киселина треба да се прекине и да се замени со соодветна алтернативна терапија.

Пријавен е синдром на ентероколитис предизвикан од лек (DIES) претежно кај деца кои примаа амоксицилин/клавуланат (погледнете во точка 4.8). DIES е алергиска реакција со најчест симптом пролонгирано повраќање (1-4 часа по администрација на лекот) во отсуство на алергиска симптоми на кожата и респираторни симптоми. Други симптоми може да се состојат од: абдоминалната болка, дијареа, хипотензија или леукоцитоза со неутрофилија. Постојат сериозни случаи вклучително прогресија до шок.

Во случај кога е докажано дека инфекцијата се должи на микроорганизми осетливи на амоксицилин, треба да се направи промена на терапијата од амоксицилин/клавуланска киселина на амоксицилин во согласност со службените насоки.

Оваа формулација на Бетаклав не е погодна за употреба кога постои висок ризик дека можниот патоген е отпорен на бета-лактамски агенси кои не се посредувани од бета-лактамази осетливи на инхибиција од страна на клавуланската киселина. Оваа формулација не треба да се користи за третман на *S.pneumoniae* отпорна на пеницилин.

Конвулзии може да се појават кај пациенти со нарушена ренална функција или кај оние кои примаат високи дози (погледнете во точка 4.8).

Амоксицилин/клавуланска киселина треба да се избегнува доколку постои сомневање за постоење на инфективна моноклеоза затоа што при оваа состојба е можна појава на морбилиформно црвенило по користењето на амоксицилин.

Истовремената употреба на алопуринол за време на терапијата со амоксицилин може да ја зголеми веројатноста од појава на алергиски реакции на кожата.

Продолжената употреба понекогаш може да резултира со прекумерно намножување на резистентни микроорганизми.

Појавата на генерализирана еритема придружена со треска и пустула на почеток на третманот може да биде симптом за акутна генерализирана егзантемозна пустулоза (AGEP) (погледнете во точка 4.8). При оваа реакција треба да се прекине терапијата со лекот Бетаклав и последователната администрација на амоксицилин е контраиндицирана.

Амоксицилин/клавуланска киселина треба да се користи со претпазливост кај пациенти со знаци на хепатално нарушување (погледнете во точка 4.2, 4.3 и 4.8).

Проблеми со хепарот се забележани претежно кај мажи и постари пациенти и тие најчесто биле поврзани со пролонгиран третман. Овие проблеми се многу ретко забележани кај деца. Кај сите популации, знаците и симптомите вообичаено се јавуваат за време на третманот или непосредно после завршетокот, но во некои случаи можно е да не бидат очигледни се додека не



поминат неколку недели после третманот. Тие се најчесто реверзибилни. Хепаталните проблеми може да бидат сериозни, а во многу ретки случаи пријавена е и смрт. Овие хепатални проблеми скоро секогаш се појавувале кај пациенти кои боледувале од сериозни болести или пациенти кои истовремено земале лекови за кои е познато дека имаат потенцијал да предизвикаат несакани хепатални дејства (погледнете во точка 4.8).

Колитис предизвикан од антибиотици е пријавен кај скоро сите антибактериски лекови и тој може да варира во поглед на сериозноста, од умерен до живото загрозувачки (погледнете во точка 4.8). Поради тоа, важно е да се земе во предвид оваа дијагноза кај пациенти кои имаат дијареја за време или после администрацијата на било кој антибиотик. Доколку дојде до појава на колитис предизвикан од антибиотици, треба веднаш да се прекине терапијата со лекот Бетаклав, да се консултира лекар и да се даде соодветна терапија. Антиперисталтиците се контраиндирани во оваа ситуација.

При пролонгирана терапија се препорачува периодична контрола на функциите на системите на органи, вклучително и на реналната, хепаталната и хематопоезската функција.

Продолжување на протромбинското време ретко е пријавено кај пациенти кои примаат амоксицилин/клавуланска киселина. Потребен е соодветен надзор при истовремена употреба на антикоагуланси. Може да биде потребно прилагодување на дозата на пероралните антикоагуланси за одржување на посакуваното ниво на коагулација (погледнете во точка 4.5 и 4.8).

Кај пациенти со ренална инсуфициенција, дозата треба да се прилагоди соодветно на степенот на нарушувањето (погледнете во точка 4.2).

Кај пациенти со намалено излучување на урина многу ретко се појавува кристалурија (вклучително акутно ренално оштетување), особено при парентерална терапија. При администрација на високи дози на амоксицилин мора да се одржува соодветен однос на внесување на течности и излучување на урина за да се намали можноста од појава на кристалурија како резултат од амоксицилин. Кај пациенти со уринарен катетер, потребна е редовна контрола на протокот на катетерот (погледнете во точка 4.8 и 4.9).

За време на терапијата со амоксицилин, при тестирање на присуство на глюкоза во урината секогаш треба да се користат ензимски глюкозо-оксидазни методи, затоа што не-ензимските методи може да доведат до лажно позитивен резултат.

Присуството на клавуланска киселина во лекот Бетаклав може да доведе до неспецифично врзување на IgG и албуминот со мембраните на еритроцитите што води до лажно-позитивен Coombs тест.

Постојат извештаи за позитивни тест резултати при употреба на Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA тестот кај пациенти кои употребувале амоксицилин/клавуланска киселина и кај кои последователно е докажано дека немаат инфекција со *Aspergillus*. Пријавени се вкрстени реакции со не-*Aspergillus* полисахариди и полифуранози со Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA тестот. Поради тоа, потребна е внимателна интерпретација и потврда на позитивните тест резултати со други дијагностички методи кај пациенти кои употребуваат амоксицилин/клавуланска киселина.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Перорални антикоагуланси

Пероралните антикоагуланси и пеницилинските антибиотици широко се употребуваат во праксата без пријавување на некоја интеракција. Сепак, во литературата постојат случаи на зголемен интернационален нормализиран индекс кај пациенти кои се на терапија со аценокумарол или варфарин и имаат препорачана терапија со амоксицилин. Доколку истовремената употреба е неопходна, протромбинското време или интернационалниот

нормализиран индекс треба внимателно да се следи со додавање или повлекување на амоксицилинот. Исто така може да биде потребно прилагодување на дозата на пероралните антикоагуланти (погледнете во точка 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Пеницилините можат да ја редуцираат екскрецијата на метотрексат предизвикувајќи потенцијално зголемување на токсичноста.

Пробенецид

Не се препорачува истовремена употреба на пробенецид. Пробенецид ја намалува реналната тубуларна секреција на амоксицилинот. Истовремената употреба на пробенецид може да предизвика зголемени и пролонгирани вредности на амоксицилин во крвта, но не и на клавуланската киселина.

Микофенолат мофетил:

Кај пациенти кои примале микофенолат мофетил регистрирано е намалување за приближно 50% на концентрациите на активниот метаболит микофенолна киселина (МРА) пред администрација на дозата кај пациенти со ренални трансплантанти во деновите непосредно по започнувањето на пероралната терапија со амоксицилин и клавуланска киселина. Промените на нивото пред администрација на дозата може да не ги прикажат прецизно промените на вкупната експозиција на МРА. Поради тоа, промените на дозата на микофенолат мофетил вообичаено не се потребни при отсуство на клинички податоци за дисфункција на графтоот. Меѓутоа, потребен е внимателен клинички надзор за време на комбинираната администрација и кратко време по антибиотската терапија.

4.6 Бременост и лактација

Бременост

Студиите кај животни не покажале директно или индиректно штетно дејство врз бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој (погледнете во точка 5.3). Ограничените податоци за употребата на амоксицилин/клавуланска киселина за време на бременоста кај луѓето не покажале зголемен ризик од конгенитални малформации. Сепак, поединечна студија кај жени со предвремена, прематурна руптура на феталната мембрана покажала дека профилактичното лекување со амоксицилин/клавуланска киселина може да е поврзано со зголемен ризик од појава на некротизирачки ентероколитис кај новороденчињата. Употребата за време на бременоста треба да се избегнува, освен ако лекарот не смета дека таа е неопходна.

Доење

Двете супстанции се екскретираат во мајчиното млеко (ништо не е познато за дејствата на клавуланската киселина врз доенчето). Последователно, можна е појава на дијареја и габични инфекции на мукозните мембрани кај доенчето, поради што може да биде потребно да се прекине доењето. Амоксицилин/клавуланска киселина треба да се користи за време на доењето само откако лекарот ќе ја процени потенцијалната корист во однос на ризикот.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Нема податоци за влијанието врз способноста за возење и за ракување со машини. Сепак, можна е појава на несакани дејства (алергиски реакции, вртоглавица, конвулзии), кои може да влијаат врз способноста за возење и за ракување со машини (погледнете во точка 4.8).

4.8 Несакани дејства

Најчестите несакани дејства се дијареја, гадење и повраќање. Несаканите дејства се добиени од клиничките студии и пост-маркетиншкото искуство со лекот Бетаклав и се наведени врз база на класификација според системите на органи (MeDRA класификација).



- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$)
- Многу ретки ($< 1/10.000$)
- Непознато (не може да се пресмета од достапните податоци)

Класа на системи на органи	Несакани дејства
Инфекции и инфестации	
Чести	мукокутана кандидијаза
Непознато	прекумерно размножување на резистентни микроорганизми
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
Ретки	реверзибилна леукопенија (вклучувајќи неутропенија) тромбоцитопенија
Непознато	реверзибилна агранулоцитоза хемолитичка анемија продолжување на времето на крварење и на протромбинското време ¹
Нарушувања на имунолошкиот систем ¹⁰	
Непознато	ангионевротски едем анафилакса синдром кој наликува на серумска болест хиперсензитивен васкулитис
Нарушувања на нервниот систем	
Помалку чести	вртоглавица главоболка
Непознато	реверзибилна хиперактивност конвулзии ² асептичен менингитис
Кардијални нарушувања	
Непознати	Коунис синдром
Гастроинтестинални нарушувања	
Многу чести	дијареја
Чести	гадење ³ повраќање
Помалку чести	отежнато варење
Непознато	колитис поврзан со употреба на антибиотици ⁴ црн влакнест јазик Синдром на ентероколитис индуциран од лекот Акутен панкреатитис
Хепатобилијарни нарушувања	
Помалку чести	зголемување на AST и/или ALT ⁵
Непознато	хепатитис ⁶ холестатска жолтица ⁶
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво ⁷	
Помалку чести	кожен исип пруритус уртикарија
Ретки	еритема мултиформе
Непознато	Stevens-Johnson-ов синдром токсична епидермална некролиза булозен ексфолијативен дерматитис акутна генерализирана егзентематозна пустилоза (AGEP) ⁹



Класа на системи на органи	Несакани дејства
	Реакции од лекот пропратени со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) Линеарно IgA заболување
Ренални и уринарни нарушувања	
Непознато	интерстицијален нефритис кристалурија (вклучително акутно ренално оштетување) ⁸
¹ Погледнете во точка 4.4 ² Погледнете во точка 4.4 ³ Гадењето е често поврзано со употреба на повисоки перорални дози. Доколку гастроинтестиналните реакции се евидентни, може да се намалат со употреба на лекот Бетаклав на почеток на оброкот. ⁴ Вклучувајќи псевдомембранозен колитис и хеморагичен колитис (погледнете во точка 4.4) ⁵ Забележано е умерено зголемување на AST и/или ALT кај пациенти третирани со бета-лактамски антибиотици, но значењето на овие податоци не е познато. ⁶ Овие појави се поврзани со употреба на други пеницилини и цефалоспорини (погледнете во точка 4.4). ⁷ Доколку се појави некоја реакција на хиперсензитивен дерматит, треба да се прекине третманот (погледнете во точка 4.4). ⁸ Погледнете во точка 4.9 ⁹ Погледнете во точка 4.3 ¹⁰ Погледнете во точка 4.4	

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми

Пријавена е појава на преципитација на амоксицилин во уринарните катетри, особено после интравенозна администрација на високи дози. Потребна е редовна контрола на уринарните катетри (погледнете во точка 4.4).

Можна е појава на гастроинтестинални симптоми и нарушување на балансот на течности и електролити. Забележана е појава на амоксицилинска кристалурија, која во одредени случаи може да доведе до ренална инсуфициенција (погледнете во точка 4.4).

Конвулзии може да се појават кај пациенти со нарушена ренална функција или кај оние кои примаат високи дози.

Третман

Гастронестиналните симптоми може да се третираат симптоматски, со особено внимание на балансот на вода/електролити.

Амоксицилин/клавуланска киселина може да се отстрани од циркулацијата со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Антибактериски лекови за системска употреба. Комбинации на пеницилини кои вклучуваат инхибитори на бета-лактамаза, АТC код: J01CR02



Механизам на дејство

Амоксицилинот е полусинтетски пеницилин (бета-лактамски антибиотик) кој инхибира еден или повеќе ензими (често наречени пеницилин-врзувачки протеини (PBPs)) во рамки на биосинтетскиот пат на бактерискиот пептидогликан, кој е интегрална структурна компонента на бактерискиот клеточен сид. Инхибицијата на синтезата на пептидогликан води до ослабување на клеточниот сид, што е обично проследено со клеточна лиза и умирање.

Амоксицилинот е осетлив на разложување од страна на бета-лактамазите произведени од резистентни бактерии и поради тоа спектрумот на дејство на амоксицилинот не вклучува микроорганизми кои ги создаваат овие ензими.

Клавуланската киселина е бета-лактам, кој е структурно сличен со пеницилинот. Клавуланската киселина деактивира одредени бета-лактамаза ензими со што го спречува деактивирањето на амоксицилинот. Клавуланската киселина сама по себе не поседува клинички корисно антибактериско дејство.

Фармакокинетска/Фармакодинамска поврзаност

Времето над минималната инхибиторна концентрација ($T > MIC$) се смета за главен фактор за ефикасноста на амоксицилинот.

Механизми на резистентност

Постојат два главни механизми на резистентност на амоксицилин/клавуланска киселина кои се:

- Деактивирање од страна на оние бактериски бета-лактамази кои сами по себе не се инхибирани од страна на клавуланската киселина, вклучувајќи класа В, С и D.
- Промена на пеницилин-врзувачките протеини (PBPs), што го редуцира афинитетот на антибиотикот за врзување со целта.

Непропустливоста на бактериите или на механизмите на ефлуксната пумпа може да предизвикаат или да придонесат за појавата на бактериската резистентност, особено кај Грам-негативните бактерии.

Гранични вредности

Според Европскиот Комитет за Испитување на Антимикробната Осетливост (EUCAST) граничните вредности на MIC (минимална инхибиторна концентрација) за амоксицилин/клавуланска киселина се:

Микроорганизам	Точки на осетливост ($\mu g/ml$)	
	Осетливо	Отпорно
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	$\leq 0,001$ ¹	> 2 ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1 ¹	> 1 ¹
<i>Staphylococcus</i> spp	Забелешка ^{2a, 3a, 3b, 4}	Забелешка ^{2a, 3a, 3b, 4}
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 ^{1, 5}	> 8 ^{1, 5}
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C, G ^{2b, 8} (indications other than meningitis)	Забелешка ^{2b}	Забелешка ^{2b}
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	≤ 0.5 ^{1, 6}	> 1 ^{1, 6}
Ентеробактерии при некомплицирани UTIs	≤ 32 ¹	> 32 ¹
Грам негативни Анаероби	≤ 4 ¹	> 8 ¹
Грам позитивни Анаероби (освен <i>Clostridiojides difficile</i>)	≤ 4 ¹	> 8 ¹
Точки кои не се поврзани со одредени видови	≤ 2 ¹	> 8 ¹
Вириданс групи на <i>Streptococci</i> ⁸	Забелешка ^{2a, 9}	Забелешка ^{2a, 9}
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 1 ¹	> 1 ¹
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 0,001$ ¹	> 8 ¹

¹ За цели кои се однесуваат на тестирање на осетливост, концентрацијата на клавуланска киселина е фиксирана на 2 mg/l.

^{2a} Вредностите на точките во табелата се базирани врз основа на точките за бензилпеницилини. Осетливоста пресметана врз основа на осетливоста на бензилпеницилин.

^{2b} Осетливоста на streptococcus групите A, B, C и G на пеницилин е заклучена врз основа на осетливоста на бензилпеницилин (индикација различна од менингитис) со исклучок на феноксиметилпеницилин и изоксазолилпеницилини за групата B streptococcus.

^{3a} Најчесто стафилококи создаваат пеницилаза и некои се метицилин резистентни. Секој механизам ги прави резистентни на бензилпеницилин, феноксиметилпеницилин, ампицилин, амоксицилин, пиперацилин и тикарцилин. Стафилококи кои се тествани како осетливи на бензилпеницилин и цефокситин може да се пријават како осетливи на сите пеницилини. Стафилококи кои се тествани резистентни на бензилпеницилини но осетливи на цефокситин се осетливи на комбинации на инхибитори на бета-лактамаза, изоксазолилпеницилини (оксацилин, клоксацилин, диклоксацилин и флуклоксацилин) и нафцилин. За лекови кои се даваат перорално, треба да се внимава да се постигне доволна изложеност на местото на експозиција. Стафилококи кои се тествани како резистентни на цефокситин се резистентни на сите пеницилини.

^{3b} Повеќето коагулаза негативни стафилококи создаваат пеницилаза и некои се метицилин резистентни. Двата механизма ги прават резистентни на бензилпеницилин, феноксиметилпеницилин, ампицилин, амоксицилин, пиперацилин и тикарцилин. Моментално нема достапен метод кој со сигурност може да детектира создавање на пеницилаза кај коагулаза негативни стафилококи но резистентноста на метицилин може да се детектира со цефокситин како што е опишано.

⁴ *S. saprophyticus* кои се осетливи на ампицилин се месА-негативни и осетливи на ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (со или без инхибитор на бета-лактамаза).

⁵ Осетливоста на ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (со и без инхибитор на бета-лактамаза) може да заклучи од ампицилин. Резистентноста на ампицилин е непозната кај *E. faecalis* (потврдена со MIC) но честа кај *E. faecium*.

⁶ Оксацилин 1 µg тест на диск или бензилпеницилин MIC тест треба да се употребуваат за да се исклучи механизмот за бета-лактамска резистенција. Кога тестот е негативен (зона на инхибиција на оксацилин ≥ 20 mm, или бензилпеницилин MIC $\leq 0,06$ mg/L) сите бета-лактамски производи за кои клиничките точки на прекин се достапни, може да се пријават како осетливи без дополнително тестирање.

⁷ Аминопеницилин точки на прекин кај ентерококи се базираат на интравенска администрација. Перорална администрација е релевантна само за инфекции на уринарниот тракт.

⁸ Додавање на инхибитор на бета-лактамаза нема одполнителен клинички бенефит.

⁹ Бензилпеницилин (MIC или диск дифузија) може да се употребат за да се тестира за бета-лактамска резистенција кај вириданс група на стрептококи. Изолатите кои се карактеризираат како негативни на тестот може да се пријават како осетливи на бета-лактамски соединенија за кои клиничките точки на прекин се наведени. Изолати кои се карактеризираат како позитивни на тестот треба да се тестираат за осетливост на индивидуални соединенија. За бензилпеницилин негативните изолати на тестот (MIC $\leq 0,25$ mg/L), осетливоста може да се констатира од бензилпеницилин или од ампицилин. За бензилпеницилин позитивните изолати на тестот (MIC $> 0,25$ mg/L), осетливоста може да се констатира од ампицилин.

Преваленцата на резистентност за одредени видови може да варира географски и да се менува со тек на времето, и затоа е посакувана локалната информација за резистентност, особено кога се лекуваат тешки инфекции. Неопходно е советување од страна на експерт кога локалната преваленца на резистентност е таква што користи од лекот е доведена во прашање кај некои типови на инфекции.

Вообичаено осетливи видови

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (метицилин-осетливи) £

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes и други бета-хемолитични стрептококи

Streptococcus viridans група

Аеробни Грам-негативни микроорганизми

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Анаеробни микроорганизми

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Видови за кои здобиената резистентност може да претставува проблем

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми

Enterococcus faecium \$

Аеробни Грам-негативни микроорганизми

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Наследно резистентни микроорганизми

Аеробни Грам-негативни микроорганизми

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Други микроорганизми

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

\$ Природна интермедијарна осетливост во отсуство на стекнат механизам на резистентност.

£ Сите метицилин резистентни стафилококи се резистентни на амоксицилин/клавуланска

киселина.

¹ *Streptococcus pneumoniae* кои се резистентни на пеницилин не треба да бидат третирани со оваа формулација на амоксицилин/клавуланска киселина (погледнете во точка 4.2 и 4.4).

² Соеви со намалена чувствителност се пријавени во некои земји на ЕУ со фреквенција повисока од 10%.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Амоксицилин и клавуланската киселина, целосно се раствараат во воден раствор при физиолошка рН вредност. Двете компоненти добро и брзо се апсорбираат по перорален пат на администрација. Апсорпцијата на амоксицилин/клавуланска киселина е оптимална кога се земаат на почеток на оброкот. По перорална администрација, амоксицилинот и клавуланската киселина имаат биорасположивост од приближно 70%. Плазматскиот профил на двете компоненти е сличен и времето на постигнување на највисоките плазматски концентрации (T_{max}) за двете компоненти е приближно еден час.

Фармакокинетските резултати од една студија, во која амоксицилин/клавуланска киселина (таблети од 500 mg/125 mg дадени три пати на ден) биле администрирани на празен stomak кај групи на здрави волонтери се прикажани подолу.

Средни ($\pm$ SD) фармакокинетски параметри					
Администрирана активна супстанција(и)	Доза (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} * (h)	AUC _(0-24h) (μ g.h/ml)	T 1/2 (h)
Амоксицилин					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 $\pm$ 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 $\pm$ 8,87	1,15 $\pm$ 0,20
Клавуланска киселина					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 $\pm$ 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 $\pm$ 3,86	0,98 $\pm$ 0,12
AMX – амоксицилин, CA – клавуланска киселина * Средна вредност (опсег)					

Фармакокинетските резултати од една студија, во која амоксицилин/клавуланска киселина (таблети од 875 mg/125 mg дадени два пати на ден) биле администрирани на празен stomak кај групи на здрави волонтери се прикажани подолу.

Средни ($\pm$ SD) фармакокинетски параметри					
Администрирана активна супстанција(и)	Доза (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} * (h)	AUC _(0-24h) (μ g.h/ml)	T 1/2 (h)
Амоксицилин					
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
Клавуланска киселина					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 $\pm$ 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 $\pm$ 5,04	0,96 $\pm$ 0,12
AMX – амоксицилин, CA – клавуланска киселина * Средна вредност (опсег)					



Концентрациите на амоксицилин и клавуланска киселина во серумот постигнати со комбинација на амоксицилин/клавуланска киселина се слични на оние кои се постигнуваат со перорална администрација на еквивалентни дози поединечно со амоксицилин или клавуланска киселина.

Дистрибуција

Приближно 25% од вкупната клавуланска киселина во плазмата и 18% од вкупниот амоксицилин во плазмата се врзани за протеини. Волуменот на дистрибуција е приближно 0,3-0,4 l/kg за амоксицилинот и приближно 0,2 l/kg за клавуланската киселина.

По интравенска администрација, двете компоненти амоксицилин и клавуланска киселина се пронајдени во жолчното кесе, абдоминалното ткиво, кожата, масното, мускулното ткиво, синовијалната и перитонеалната течност, жолчката и во гној. Амоксицилинот не се дистрибуира адекватно во цереброспиналната течност.

Од студиите на животни не бил пронајден доказ за значителна кумулација на материјал кој потекнува од некоја од компонентите. Амоксицилинот, како и повеќето пеницилини, може да се пронајде во мајчиното млеко. Трагови на клавуланската киселина исто така може да се пронајдат во мајчиното млеко (погледнете во точка 4.6).

И за амоксицилинот и за клавуланската киселина е докажано дека минуваат низ плацентарната бариера (погледнете во точка 4.6).

Биотрансформација

Амоксицилинот делумно се излачува во урината како неактивна пеницилоична киселина во количини еквивалентни на 10 до 25% од иницијалната доза. Клавуланската киселина екстензивно се метаболизира и се елиминира преку урината и фецесот и како јаглерод диоксид преку воздухот кој го издишуваме.

Елиминација

Главниот пат на елиминација за амоксицилинот е преку бубрезите, додека на клавуланската киселина е преку ренални и не-ренални механизми.

Амоксицилин/клавуланската киселина има среден полуживот на елиминација од приближно еден час и среден вкупен клиренс од приближно 25 l/h кај здрави волонтери. Приближно 60 до 70% од амоксицилинот и приближно 40 до 65% од клавуланската киселина се излачуваат непроменето преку урината за време на првите 6 часа по администрација на една таблета Амоксицилин/клавуланска киселина 250mg/125mg или 500mg/125 mg. Различни студии покажуваат дека уринарната екскреција на амоксицилин е помеѓу 50-85%, а на клавуланска киселина помеѓу 27-60% во временски период од 24 часа. Кај клавуланската киселина, најголемата количина од лекот се излачува за време на првите 2 часа по администрацијата.

Истовременото користење на пробенецид ја одложува екскрецијата на амоксицилинот, но не ја одложува реналната екскреција на клавуланската киселина (погледнете во точка 4.5).

Возраст

Полуживотот на елиминација на амоксицилин е сличен кај децата на возраст од околу 3 месеца до 2 години и кај поголемите деца и возрасните. За многу мали деца (вклучувајќи предвремено родени) во првите недели од животот, интервалот на администрација не треба да ја надмине администрацијата од два пати на ден поради незрелоста на реналните патишта за елиминација. Кај повозрасните пациенти има поголема веројатност да се појави намалена ренална функција, затоа треба внимателно да се направи избор на дозите, и притоа е корисно да се надгледува бубрежната функција.

Пол

По перорална администрација на амоксицилин/клавуланска киселина кај здрави мажи и жени, полот нема значително влијание на фармакокинетиката ниту на амоксицилинот ниту на

клавуланската киселина.

Ренално нарушување

Вкупниот клиренс во серумот на амоксицилин/клавуланска киселина се намалува пропорционално со намалување на бубрежната функција. Намалувањето на клиренсот на лекот е повеќе изразен за амоксицилинот отколку за клавуланската киселина, затоа што повисока пропорција на амоксицилин се излучува преку бубрезите. Затоа, треба да се намалат дозите при ренално нарушување за да се намали акумулацијата на амоксицилин, а притоа треба да се одржуваат адекватни вредности на клавуланската киселина (погледнете во точка 4.2).

Хепатално нарушување

Кај пациенти со хепатално нарушување дозите треба внимателно да се одредат и хепаталната функција треба да се следи во редовни временски интервали.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничките податоци не укажуваат на посебна опасност од примената на лекот кај луѓе, врз база на студиите за безбедносна фармакологија, генотоксичност и токсичност врз репродукцијата.

Студиите за токсичност по повеќекратна администрација на амоксицилин/клавуланска киселина кај кучиња укажуваат на појава на желудечна раздразнетост и повраќање и дисколорација на јазикот.

Не се спроведени студии за канцерогеност со лекот Бетаклав или неговите компоненти.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на експииенси

- *Јадро на таблетата*
микрокристална целулоза (E460)
натриум скроб гликолат (тип А)
колоидна безводна силика (E551)
магнезиум стеарат (E470b)

- *Филм-обвивка на таблетата*
титаниум диоксид (E171)
хипромелоза (E464)
пропилен гликол (E1520)
талк (E553b)
етилцелулоза (E462)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Пакување



Ленти (Alu/Alu): 14 филм-обложени таблети, во пакување.

Блистери (OPA/Alu/PVC-Alu) : 14 филм-обложени таблети, во пакување.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните закони.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

500 mg/125 mg филм-обложени таблети: блистери (OPA/Alu/PVC-Alu):
14 (2x7) филм-обложени таблети: 11-3532/1

875 mg/125 mg филм-обложени таблети: ленти (Alu/Alu):
14 (2x7) филм-обложени таблети: 11-3531/1

875 mg/125 mg филм-обложени таблети: блистери (OPA/Alu/PVC-Alu):
14 (2x7) филм-обложени таблети: 11-3530/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 11.12.2017/05.04.2023

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

