

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Betaklav 400 mg/57 mg/5 ml prášok na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

5 ml suspenzie obsahuje 400 mg amoxicilínu (vo forme trihydrátu amoxicilínu) a 57 mg kyseliny klavulanovej (vo forme klavulanátu draselného).

1 ml suspenzie obsahuje 80 mg amoxicilínu (vo forme trihydrátu amoxicilínu) a 11,4 mg kyseliny klavulanovej (vo forme klavulanátu draselného).

Pomocné látky so známym účinkom:

5 ml suspenzie obsahuje 12,5 mg aspartámu (E951). 1 ml suspenzie obsahuje 2,5 mg aspartámu (E951).

5 ml suspenzie obsahuje 12,307 mg draslíka. 1 ml suspenzie obsahuje 2,461 mg draslíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu

Biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Betaklav je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých a detí (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1):

- Akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná)
- Akútna otitis media
- Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikované)
- Komunitne získaná pneumónia
- Cystitída
- Pyelonefritída
- Infekcia kože a mäkkých tkanív, najmä celulitída, pohryznutie zvierat'om, závažný dentálny absces so šíriacou sa celulitídou
- Infekcie kostí a kĺbov, najmä osteomyelitída.

Do úvahy sa má vziať oficiálne usmernenie o náležitom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávky sú všade vyjadrené v zmysle obsahu amoxicilínu/kyseliny klavulanovej, okrem prípadov, v ktorých sú dávky vyjadrené v zmysle jednotlivéj zložky.

Dávka Betaklavu, ktorá sa zvolí na liečbu individuálnej infekcie, musí zohľadňovať:

- Predpokladané patogény a ich pravdepodobnú citlivosť na antibakteriálne látky (pozri časť 4.4).
- Závažnosť infekcie a miesto infekcie.
- Vek, telesnú hmotnosť a funkciu obličiek pacienta, ako je uvedené nižšie.

V prípade potreby sa má zvážiť použitie alternatívnych foriem Betaklavu (napr. takých, ktoré poskytujú vyššie dávky amoxicilínu a/alebo odlišný pomer amoxicilínu a kyseliny klavulánovej) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pre deti vážiace < 40 kg poskytuje táto lieková forma Betaklavu maximálnu dennú dávku 1 000 - 2 800 mg amoxicilínu/143 - 400 mg kyseliny klavulánovej, keď sa podáva tak, ako je odporúčané nižšie.

Ak sa usúdi, že je potrebná vyššia denná dávka amoxicilínu, odporúča sa zvoliť iný prípravok Betaklavu, aby sa predišlo podávaniu zbytočne vysokých denných dávok kyseliny klavulánovej (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dĺžka liečby by mala závisieť od odpovede pacienta na liečbu. Niektoré infekcie (napr. osteomyelitída) vyžadujú dlhšiu dobu liečenia. Liečba nemá presiahnuť 14 dní bez vyšetrenia stavu pacienta (pozri časť 4.4 pokiaľ ide o dlhodobú liečbu).

Dospelí a deti vážiace ≥ 40 kg sa majú liečiť Betaklavom so zložením určeným pre dospelých.

Pediatrická populácia

Deti vážiace < 40 kg

Deti môžu byť liečené tabletami a suspenziou Betaklavu.

Odporúčané dávky

- Nižšia dávka: 25 mg/3,6 mg/kg/ deň až 45 mg/6,4 mg/kg/deň, ktoré sa podávajú rozdelené do dvoch dávok;
- Vyššia dávka: 15 mg/6,4 mg/kg/deň pri niektorých infekciách (akými sú otitis media, sinusitída a infekcie dolných dýchacích ciest) sa môže zvážiť použitie až 70 mg/10 mg/kg/deň, ktoré sa podávajú rozdelené do dvoch dávok.

Telesná hmotnosť (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/deň. Dávka v ml podávaná každých 12 hodín.	45 mg/6,4 mg/kg/deň. Dávka v ml podávaná každých 12 hodín.	70 mg/10 mg/kg/deň. Dávka v ml podávaná každých 12 hodín.	Telesná hmotnosť (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/deň. Dávka v ml podávaná každých 12 hodín.	45 mg/6,4 mg/kg/deň. Dávka v ml podávaná každých 12 hodín.	70 mg/10 mg/kg/deň. Dávka v ml podávaná každých 12 hodín.
4,0	0,6	1,2	NR	22,0	3,4	6,2	9,6
5,0	0,8	1,4	NR	23,0	3,6	6,6	10,2
6,0	1,0	1,8	NR	24,0	3,8	6,8	10,6
7,0	1,2	2,0	NR	25,0	4,0	7,0	11,0
8,0	1,4	2,4	NR	26,0	4,2	7,4	11,4
9,0	1,4	2,6	NR	27,0	4,2	7,6	11,8
10,0	1,6	2,8	NR	28,0	4,4	8,0	12,4
11,0	1,8	3,2	NR	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

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

NR- neodporúča sa (not recommended).

Nie sú k dispozícii klinické údaje o liekových formách Betaklavu 7:1 týkajúce sa dávok vyšších, než 45 mg/6,4 mg na kg denne u detí mladších ako 2 roky.

Nie sú žiadne klinické údaje o liekových formách Betaklavu 7:1 pre pacientov mladších, ako 2 mesiace. Preto nie je možné odporučiť dávkovanie pre túto skupinu pacientov.

Pre praktické podanie odporúčanej dávky sa majú zvážiť alternatívne perorálne liekové formy Betaklavu.

Deti môžu byť liečené Betaklavom vo forme tabliet alebo suspenzií. Deti vo veku 6 rokov a mladšie sa majú prednostne liečiť Betaklavom vo forme suspenzie.

Dávka (ml) podávaná pacientovi dvakrát denne môže byť vypočítaná aj použitím nasledovného vzorca:

Dávka (ml) podávaná dvakrát denne	=	Odporúčaná dávka amoxicilínu* (mg/kg/deň) x hmotnosť (kg)
		Rekonštituovaný amoxicilín* v suspenzii (mg/ml) x 2 (rozdelené dávky)

* Pri tomto výpočte je potrebné vziať do úvahy iba liečivo amoxicilín.

Napríklad:

$$\frac{\text{Dávka (ml) podávaná dvakrát denne}}{=} = \frac{25 \text{ (mg/kg/deň)} \times 14 \text{ (kg)}}{80 \text{ (mg/ml)} \times 2 \text{ (rozdelené dávky)}}$$

$$\frac{\text{Dávka (ml) podávaná dvakrát denne}}{=} = \frac{350 \text{ (mg)}}{160 \text{ (mg/ml)}}$$

$$\frac{\text{Dávka (ml) podávaná dvakrát denne}}{=} = 2,2 \text{ ml}$$

Starší pacienti

Nie je potrebná žiadna úprava dávky. Starší pacienti majú byť liečení liekovými formami Betaklavu pre dospelých.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) nad 30 ml/min nie je potrebná úprava dávky.

U pacientov s klírensom kreatinínu pod 30 ml/min sa použitie foriem Betaklavu s pomerom amoxicilínu a kyseliny klavulánovej 7:1 neodporúča, keďže nie sú k dispozícii žiadne odporúčania pre úpravu dávky.

Porucha funkcie pečene

Liek podávajte opatrne a v pravidelných intervaloch sledujte funkciu pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

Spôsob podávania

Betaklav je určený na perorálne použitie.

Liek podávajte na začiatku jedla, aby sa minimalizovala možná gastrointestinálna intolerancia.

Liečba sa môže začať parenterálne v súlade so SPC i.v. liekovej formy a pokračovať perorálnym prípravkom.

Fľaškou potrate tak, aby bol prášok voľne sypký, potom pridajte vodu podľa pokynov, fľašku prevráťte a obsah pretrepte.

Fľaškou potrate pred podaním každej dávky (pozri časť 6.6).

Pre pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá, na ktorúkoľvek z penicilínov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Anamnéza závažných, okamžitých reakcií z precitlivenosti (napr. anafylaxia) na iné betalaktámové liečivo (napr. cefalosporín, karbapeném alebo monobaktám).

Anamnéza žltacky/poruchy funkcie pečene vyvolanej amoxicilínom/kyselinou klavulánovou (pozri časť 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa má zostaviť podrobná anamnéza týkajúca sa predchádzajúcich reakcií z precitlivenosti na penicilíny, cefalosporíny alebo iné betalaktámové liečivá (pozri časti 4.3 a 4.8).

U pacientov liečených penicilínmi sa hlásili závažné a ojedinele smrteľné reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaktoidných a závažných kožných nežiaducich reakcií). Reakcie z precitlivenosti môžu tiež progredovať do Kounisovho syndrómu, závažnej alergickej reakcie, ktorá môže vyústiť do infarktu myokardu (pozri časť 4.8). Tieto reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u jedincov s anamnézou precitlivenosti na penicilín a u atopických jedincov. Ak sa vyskytne alergická reakcia, musí sa liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou ukončiť a začať vhodná alternatívna liečba.

Enterokolitída vyvolaná liekom (drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) bola hlásená hlavne u detí dostávajúcich amoxicilín/kyselinu klavulánovú (pozri časť 4.8). DIES je alergická reakcia s hlavným príznakom protrahovaného vracania (1-4 hodiny po podaní lieku) bez alergických kožných alebo respiračných príznakov. Ďalšie príznaky môžu zahŕňať bolesť brucha, hnačku, hypotenziu alebo leukocytózu s neutrofiliou. Vyskytli sa závažné prípady vrátane progresie do šoku.

V prípade, že sa preukáže, že infekcia je vyvolaná mikroorganizmom (mikroorganizmami) citlivým (citlivými) na amoxicilín, má sa uvažovať o prechode z liečby amoxicilínom/kyselinou klavulánovou na liečbu amoxicilínom, a to v súlade s oficiálnym usmernením.

Táto forma Betaklavu nie je vhodná na použitie, keď existuje vysoké riziko, že predpokladané patogény majú zníženú citlivosť alebo rezistenciu voči betalaktámovým liečivám, ktorá nie je sprostredkovaná betalaktamázami citlivými na inhibíciu kyselinou klavulánovou. Táto forma lieku sa nemá používať na liečbu *S. pneumoniae* rezistentného voči penicilínu.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, alebo u tých, ktorí sú liečení vysokými dávkami, sa môžu vyskytnúť kŕče (pozri časť 4.8).

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa nemajú podávať pri podozrení na infekčnú mononukleózu, keďže v súvislosti s týmto stavom sa po podaní amoxicilínu vyskytla morbiliformná vyrážka.

Súbežné podávanie alopurinolu počas liečby amoxicilínom môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku alergických kožných reakcií.

Dlhodobé podávanie môže ojedinele viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov.

Generalizovaný erytém sprevádzaný horúčkou a spojený s pustulami, ktorý sa vyskytne na začiatku liečby, môže byť príznakom akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.8). Táto reakcia vyžaduje ukončenie liečby Betaklavom a je kontraindikáciou akéhokoľvek následného podania amoxicilínu.

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa majú podávať opatrne pacientom s preukázanou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.8).

Účinky na pečeň sa hlásili predovšetkým u mužov a starších pacientov a môžu súvisieť s dlhodobou liečbou. Tieto nežiaduce účinky sa veľmi zriedkavo hlásili u detí. U všetkých pacientov sa prejavy a príznaky zvyčajne vyskytnú počas liečby alebo krátko po liečbe, ale v niektorých prípadoch sa môžu stať zjavnými až niekoľko týždňov po skončení liečby. Tieto nežiaduce účinky sú zvyčajne reverzibilné. Účinky na pečeň môžu byť závažné a v extrémne zriedkavých prípadoch mali za následok úmrtie. Prípady úmrtia sa takmer vždy vyskytovali u pacientov so závažným základným ochorením, alebo u pacientov súbežne užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že môžu mať nežiaduce účinky na pečeň (pozri časť 4.8).

Kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík sa hlásila takmer pri všetkých antibakteriálnych látkach, vrátane amoxicilínu a jej závažnosť sa pohybuje od miernej až po život ohrozujúcu (pozri časť 4.8). Preto je dôležité vziať túto diagnózu do úvahy u pacientov, ktorí trpia hnačkou počas podávania akýchkoľvek antibiotík alebo následne po ich vysadení. Ak sa vyskytne kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík, musí sa liečba Betaklavom ihneď ukončiť, vyhľadať pomoc lekára a začať vhodná liečba. V takomto prípade je podávanie antiperistaltických liekov kontraindikované.

Počas dlhodobej liečby sa odporúča pravidelné vyhodnocovanie funkcií orgánových systémov, vrátane funkcie obličiek, pečene a krvotvorby.

U pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa zriedkavo hlásilo predĺženie protrombínového času. Pri súbežnom predpísaní antikoagulancií sa má vykonávať náležité monitorovanie. Môže byť nutná úprava dávky perorálnych antikoagulancií na udržanie požadovaného stupňa antikoagulácie (pozri časti 4.5 a 4.8).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má dávka upraviť podľa stupňa poruchy (pozri časť 4.2).

U pacientov so zníženým výdajom moču sa veľmi zriedkavo pozorovala kryštalúria (vrátane akútneho poškodenia obličiek), predovšetkým pri parenterálnej liečbe. Počas podávania vysokých dávok amoxicilínu treba udržiavať dostatočný príjem tekutín a výdaj moču, aby sa znížila možnosť vzniku kryštalúrie vyvolanej amoxicilínom. U pacientov, ktorí majú v močovom mechúre zavedený katéter, sa má pravidelne kontrolovať jeho priechodnosť (pozri časti 4.8 a 4.9).

Počas liečby amoxicilínom sa majú vždy použiť enzymatické metódy s glukózooxidázou, keď sa robia testy na prítomnosť glukózy v moči, pretože pri použití neenzymatických metód sa môžu vyskytnúť falošne pozitívne výsledky.

Prítomnosť kyseliny klavulánovej v Betaklave môže spôsobiť nešpecifickú väzbu IgG a albumínu na membrány erytrocytov, čo vedie k falošne pozitívnemu výsledku Coombsovho testu.

U pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou boli hlásené pozitívne výsledky testu pri použití testu Platelia *Aspergillus* EIA od spoločnosti Bio-Rad laboratories, pričom následne sa zistilo, že títo pacienti nemajú infekciu vyvolanú *Aspergillus*. Hlásené boli skrížené reakcie medzi polysacharidmi a polyfuranózami neaspergilového pôvodu a testom Platelia *Aspergillus* EIA od spoločnosti Bio-Rad laboratories. Preto sa musia pozitívne výsledky testu u pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou interpretovať opatrne a potvrdiť inými diagnostickými metódami.

Aspartám

Tento liek obsahuje 2,5 mg aspartámu v každom ml suspenzie. Aspartám je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý pre ľudí trpiacich fenylketonúriou (PKU, z anglického phenylketonuria), čo je zriedkavá genetická porucha, pri ktorej sa hromadí v tele fenylalanín, pretože ho telo nevie správne odstrániť.

Draslík

15,8 ml suspenzie obsahuje 1 mmol (39 mg) draslíka. Musí sa vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulanciá

Perorálne antikoagulanciá a penicilínové antibiotiká sa v praxi používajú v značnej miere, pričom sa medzi nimi nehlásila interakcia. V literatúre sa však uvádzajú prípady zvýšeného medzinárodného normalizovaného pomeru u pacientov s udržiavacou liečbou acenokumarolom alebo warfarínom, ktorým sa nasadila liečba amoxicilínom. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, po pridaní alebo vysadení amoxicilínu sa má starostlivo sledovať protrombínový čas alebo medzinárodný normalizovaný pomer. Navyše môže byť nutná úprava dávky perorálnych antikoagulancií (pozri časti 4.4 a 4.8).

Metotrexát

Penicilíny môžu znížiť vylučovanie metotrexátu, a tým vyvolať potenciálne zvýšenie jeho toxicity.

Probenecid

Súbežné použitie probenecidu sa neodporúča. Probenecid znižuje renálnu tubulárnu sekréciu amoxicilínu. Súbežné použitie probenecidu môže viesť k zvýšeným a dlhodobjším hladinám amoxicilínu v krvi, nie však kyseliny klavulánovej.

Mofetil-mykofenolát

U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom bolo po začatí podávania perorálneho amoxicilínu plus kyseliny klavulánovej hlásené približne 50 % zníženie koncentrácie aktívneho metabolitu, kyseliny mykofenolovej (MPA), nameranej pred podaním ďalšej dávky. Zmena v koncentrácii pred podaním dávky nemusí presne zobrazovať zmeny v celkovej expozícii MPA. Preto za normálnych okolností nie je potrebná zmena dávky mofetil-mykofenolátu, pokiaľ nie sú prítomné klinické známky dysfunkcie štetu. Počas kombinovanej liečby a krátko po skončení antibiotickej liečby je však potrebné vykonávať starostlivé klinické monitorovanie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Obmedzené údaje o použití amoxicilínu/kyseliny klavulánovej u gravidných žien nepreukázali zvýšené riziko vrodených malformácií. V jednej štúdii u žien s predčasnou ruptúrou plodových obalov sa zistilo, že profylaktická liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou môže súvisieť so zvýšeným rizikom nekrotizujúcej enterokolitídy u novorodencov. Použitie počas gravidity sa má vyhnúť, pokiaľ to lekár nepovažuje za nevyhnutné.

Dojčenie

Obe látky sa vylučujú do materského mlieka (o účinkoch kyseliny klavulánovej na dojčené dieťa sa nič nevie). V dôsledku toho sa u dojčeného dieťaťa môže vyskytnúť hnačka a hubová infekcia slizníc, a preto sa dojčenie možno bude musieť prerušiť. Je potrebné vziať do úvahy možnosť senzibilizácie. Amoxicilín/kyselina klavulánová sa majú používať počas dojčenia až po zhodnotení prínosu/rizika ošetrovúcim lekárom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa však vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. alergické reakcie, závraty, kŕče), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek („adverse drug reactions“, ADR) sú hnačka, nauzea a vracanie. Nižšie sú uvedené ADR zaznamenané v klinických štúdiách s Betaklavom a v rámci pozorovania po uvedení na trh a sú zoradené podľa tried orgánových systémov podľa MedDRA.

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- Neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

Triedy orgánových systémov	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	
Časté	Mukokutánná kandidóza
Neznáme	Premnoženie necitlivých mikroorganizmov
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Zriedkavé	Reverzibilná leukopénia (vrátane neutropénie) Trombocytopénia
Neznáme	Reverzibilná agranulocytóza Hemolytická anémia Predĺženie času krvácania a protrombínového času ¹

Poruchy imunitného systému ¹⁰	
Neznáme	Angioneurotický edém Anafylaxia Syndróm podobný sérovej chorobe Hypersenzitívna vaskulitída
Poruchy nervového systému	
Menej časté	Závraty Bolesť hlavy
Neznáme	Reverzibilná hyperaktivita Kŕče ² Aseptická meningitída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Neznáme	Kounisov syndróm
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Hnačka Nauzea ³ Vracanie
Menej časté	Indigescia
Neznáme	Kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík ⁴ Čierny chlpatý jazyk Zafarbenie zubov ¹¹ Enterokolitída vyvolaná liekom Akútna pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Menej časté	Vzostup hodnôt AST a/alebo ALT ⁵
Neznáme	Hepatitída ⁶ Cholestatická žltáčka ⁶
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Kožná vyrážka Pruritus Urtikária
Zriedkavé	Multiformný erytém
Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm Toxická epidermálna nekrolýza Bulózna exfoliatívna dermatitída Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) ⁹ Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) IgA lineárna dermatóza
Poruchy obličiek a močových ciest	
Neznáme	Intersticiálna nefritída Kryštalúria (vrátane akútneho poškodenia obličiek) ⁸

¹ Pozri časť 4.4² Pozri časť 4.4³ Nauzea je častejšie spojená s užívaním vyšších perorálnych dávok. Ak sa objavia gastrointestinálne reakcie, môže ich zmierniť užívanie Betaklavu na začiatku jedla.⁴ Vrátane pseudomembranóznej kolitídy a hemoragickej kolitídy (pozri časť 4.4)⁵ Stredne závažný vzostup hodnôt AST a/alebo ALT sa zaznamenal u pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami, ale význam týchto zistení nie je známy.⁶ Tieto nežiaduce účinky sa zaznamenali pri užívaní iných penicilínov a cefalosporínov (pozri

časť 4.4).

⁷ Ak sa vyskytne alergická dermatitída, musí sa liečba ukončiť (pozri časť 4.4).

⁸ Pozri časť 4.9

⁹ Pozri časť 4.4

¹⁰ Pozri časti 4.3 a 4.4

¹¹ Povrchové zafarbenie zubov sa veľmi zriedkavo hlásilo u detí. Dôkladná ústna hygiena môže pomôcť predísť zafarbeniu zubov, pretože čistenie zubnou kefkou ho zvyčajne odstráni.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Hlásilo sa, že amoxicilín sa môže vyvráť v močovom katétri, a to predovšetkým po intravenóznom podaní veľkých dávok. Priechodnosť katétra je potrebné pravidelne kontrolovať (pozri časť 4.4). Môžu sa objaviť gastrointestinálne príznaky a porucha rovnováhy tekutín a elektrolytov. Pozorovala sa kryštalúria vyvolaná amoxicilínom, ktorá v niektorých prípadoch viedla k zlyhaniu obličiek (pozri časť 4.4). U pacientov s poruchou funkcie obličiek, alebo u tých, ktorí sú liečení vysokými dávkami, sa môžu vyskytnúť kŕče.

Liečba

Gastrointestinálne príznaky možno liečiť symptomaticky a zároveň treba dávať pozor na rovnováhu vody/elektrolytov.

Amoxicilín/kyselinu klavulanovú možno odstrániť z krvného obehu hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, kombinácie penicilínov, vrátane inhibítorov betalaktamáz; ATC kód: J01CR02.

Mechanizmus účinku

Amoxicilín je polosyntetický penicilín (betalaktámové antibiotikum), ktorý inhibuje jeden alebo viaceré enzýmy (často označované ako penicilín viažuce proteíny, PBP) biosyntetickej dráhy bakteriálneho peptidoglykán, ktorý je integrálnou štrukturálnou zložkou bakteriálnej bunkovej steny. Inhibícia syntézy peptidoglykánu vedie k oslabeniu bunkovej steny, po ktorom zvyčajne dochádza k lýze a smrti bunky.

Amoxicilín je citlivý na rozklad betalaktamázami produkovanými rezistentnými baktériami, a preto spektrum účinnosti samotného amoxicilínu nezahŕňa mikroorganizmy, ktoré produkujú tieto enzýmy.

Kyselina klavulanová je betalaktám, ktorý je štrukturálne príbuzný penicilínom. Inaktivuje niektoré betalaktamázové enzýmy, a tým zabraňuje inaktivácii amoxicilínu. Kyselina klavulanová sama o sebe nevykazuje klinicky prospešný antibakteriálny účinok.

Farmakokinetický (FK)/farmakodynamický (FD) vzťah

Čas, počas ktorého je hladina amoxicilínu nad minimálnou inhibičnou koncentráciou ($T > MIC$) sa považuje za hlavný determinant účinnosti amoxicilínu.

Mechanizmus rezistencie

Dva hlavné mechanizmy rezistencie voči amoxicilínu/kyseline klavulánovej sú:

- Inaktivácia tými bakteriálnymi betalaktamázami, ktoré sami o sebe nie sú inhibované kyselinou klavulánovou, vrátane tých zo skupiny B, C a D.
- Zmena PBP, ktorá znižuje afinitu antibakteriálnej látky k cieľovému miestu.

Nepriepustnosť baktérií alebo efluxné pumpy môžu vyvolať alebo prispieť k bakteriálnej rezistencii, najmä u gramnegatívnych baktérií.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) stanovené podľa Európskeho výboru pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) sú uvedené na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (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).

Prevalencia rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo meniť a je potrebné získať lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. V prípade potreby sa má vyhľadať rada odborníka, keď je lokálna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť liečiva je minimálne pri niektorých typoch infekcie sporná.

<u>Obvykle citlivé druhy</u>
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín) [‡] <i>Koaguláza negatívne stafylokoky</i> (citlivé na meticilín) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> a iné betahemolytické streptokoky skupina <i>Streptococcus viridans</i> <u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaeróbne mikroorganizmy</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia</u>
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecium</i> [§] <u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Prírodné rezistentné mikroorganizmy</u>
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u>

Acinetobacter spp.
Citrobacter freundii
Enterobacter spp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas spp.
Serratia spp.
Stenotrophomonas maltophilia
Iné mikroorganizmy
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§] Prirodzená intermediárna citlivosť pri neprítomnosti získaného mechanizmu rezistencie.

[‡] Všetky meticilín rezistentné stafylokoky sú rezistentné voči amoxicilínu/kyseline klavulánovej.

¹ *Streptococcus pneumoniae*, ktorý je rezistentný voči penicilínu, sa nemá liečiť touto formou amoxicilínu/kyseliny klavulánovej (pozri časti 4.2 a 4.4).

² Kmene so zníženou citlivosťou boli v niektorých krajinách EÚ hlásené s frekvenciou vyššou ako 10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Amoxicilín a kyselina klavulánová sú pri fyziologickom pH plne rozpustné vo vodnom roztoku. Po perorálnom podaní sa obe zložky rýchlo a dobre absorbujú. Optimálna absorpcia amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sa dosiahne, keď sa liek užije na začiatku jedla. Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť amoxicilínu a kyseliny klavulánovej približne 70 %. Plazmatický profil oboch zložiek je podobný a čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) je v oboch prípadoch približne jedna hodina.

Nižšie sú uvedené farmakokinetické výsledky získané v štúdiu, v ktorej sa amoxicilín/kyselina klavulánová (875 mg/125 mg tablety dvakrát denne) podávali nalačno skupinám zdravých dobrovoľníkov.

Priemerné ($\pm$ SD) hodnoty farmakokinetických parametrov					
Podané liečivo (liečivá)	Dávka (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} * (h)	AUC _(0-24 h) (μ g.h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
Amoxicilín					
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
Kyselina klavulánová					
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
AMX - amoxicilín, CA - kyselina klavulánová					
* Medián (rozmedzie)					

Koncentrácie amoxicilínu a kyseliny klavulánovej v sére dosiahnuté po podaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sú podobné koncentráciám dosiahnutým po perorálnom podaní rovnakých dávok samotného amoxicilínu alebo samotnej kyseliny klavulánovej.

Distribúcia

Asi 25 % z celkového množstva kyseliny klavulánovej v plazme a 18 % z celkového množstva amoxicilínu v plazme sa viaže na bielkoviny. Zdanlivý distribučný objem je asi 0,3 - 0,4 l/kg pri amoxicilíne a asi 0,2 l/kg pri kyseline klavulánovej.

Po intravenóznom podaní sa amoxicilín aj kyselina klavulánová zistili v žľzníku, brušnom tkanive, koži, tukovom a svalovom tkanive, v synoviálnej a peritoneálnej tekutine, v žľči a hnise. Amoxicilín sa v dostatočnej miere nedistribuuje do mozgovomiechového moku.

Štúdie na zvieratách nepreukázali ani pri jednej zo zložiek významné zadržiavanie látok súvisiacich s liečivom v tkanivách. Amoxicilín, ako väčšinu penicilínov, je možné zistiť v materskom mlieku. V materskom mlieku môžu byť zistené aj stopové množstvá kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.6).

Preukázalo sa, že amoxicilín aj kyselina klavulánová prechádzajú placentárnou bariérou (pozri časť 4.6).

Biotransformácia

Amoxicilín sa čiastočne vylučuje močom vo forme inaktívnej kyseliny penicilínovej v množstve zodpovedajúcom 10 až 25 % úvodnej dávky. Kyselina klavulánová sa u človeka extenzívne metabolizuje a vylučuje sa močom a stolicou a vo forme oxidu uhličitého sa vylučuje pľúcnou ventiláciou.

Eliminácia

Amoxicilín sa vylučuje hlavne obličkami, zatiaľ čo kyselina klavulánová sa vylučuje obličkami i mimoobličkovou cestou.

U zdravých jedincov je priemerný eliminačný polčas amoxicilínu/kyseliny klavulánovej približne jedna hodina a priemerný celkový klírens je približne 25 l/h. Približne 60 až 70 % amoxicilínu a približne 40 až 65 % kyseliny klavulánovej sa vylúči v nezmenenej forme močom v priebehu prvých 6 h po podaní jednorazovej dávky tabliet Betaklavu 250 mg/125 mg alebo 500 mg/125 mg. Rôzne štúdie zistili, že v priebehu 24 hodín sa močom vylúči 50 až 85 % amoxicilínu a 27 až 60 % kyseliny klavulánovej. V prípade kyseliny klavulánovej sa najväčšie množstvo liečiva vylúči v priebehu prvých 2 hodín po podaní.

Súbežné podanie probenecidu spomaľuje vylučovanie amoxicilínu, ale nespomaľuje vylučovanie kyseliny klavulánovej obličkami (pozri časť 4.5).

Vek

Eliminačný polčas amoxicilínu u malých detí vo veku okolo 3 mesiacov až 2 rokov a u starších detí a dospelých je podobný. U veľmi malých detí (vrátane predčasne narodených novorodencov) v prvom týždni života nemá interval podávania prekročiť podávanie dvakrát denne, vzhľadom na nezrelosť renálnej cesty vylučovania. Keďže u starších pacientov existuje vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, dávka sa má zvoliť opatrne a môže byť užitočné sledovať funkciu obličiek.

Pohlavie

Po perorálnom podaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej zdravým mužom a ženám nemalo pohlavie významný vplyv na farmakokinetiku amoxicilínu ani kyseliny klavulánovej.

Porucha funkcie obličiek

Celkový sérový klírens amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sa znižuje úmerne znižujúcej sa funkcie obličiek. Znížený klírens liečiva je výraznejší pri amoxicilíne než pri kyseline klavulánovej, nakoľko amoxicilín sa obličkami vylučuje vo vyššej miere. Pri poruche funkcie obličiek sa preto musia zvoliť také dávky, pri ktorých sa zabráni nadmernej akumulácii amoxicilínu, ale zároveň sa zachovajú dostatočné hladiny kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Pacientom s poruchou funkcie pečene sa má liek podávať opatrne a v pravidelných intervaloch sa má sledovať funkcia pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej vykonané na psoch preukázali podráždenie žalúdka a vracanie a zafarbený jazyk.

Štúdie karcinogenity sa s Betaklavom alebo s jednotlivými zložkami neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

oxid kremičitý (E551)

oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551)

aspartám (E951)

kyselina jantárová (E636)

xantánová guma (E415)

hypromelóza (E464)

malinová príchuť

pomarančová príchuť

karamel

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Pred rekonštitúciou: 3 roky

Rekonštituovaná suspenzia: Po rekonštitúcii sa má suspenzia spotrebovať do 7 dní. Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaška s označením odmernej čiary, polypropylénový detský bezpečnostný uzáver: 6 g, 12 g, 14 g alebo 20 g prášku na rekonštitúciu 30 ml, 60 ml, 70 ml alebo 100 ml perorálnej suspenzie, v tomto poradí, v škatuľke. Súčasťou balenia je 5 ml polystyrénová perorálna striekačka s rozsahom 0,5 ml až 5 ml, delená po 0,5 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred použitím skontrolujte, či je plomba pod uzáverom neporušená. Fľašku potraste, aby sa uvoľnil prášok. Pridajte objem pitnej vody (podľa nižšie uvedenej tabuľky). Prevráťte a riadne potraste.

Sila	Veľkosť balenia (ml)	Objem vody, ktorý sa má pridať pri príprave (ml)
400 mg/57 mg/5 ml	30	25
	60	56
	70	61
	100	87

Eventuálne, potraste fľašku, aby sa uvoľnil prášok a potom fľašku naplňte pitnou vodou tesne pod odmernú čiaru, zavrite ju a dobre potraste. Potom doplňte pitnú vodu presne po odmernú čiaru a znovu dobre potraste.

Fľašku potraste pred každým použitím.

Perorálna suspenzia je biela až takmer biela s ovocnou aromatickou vôňou.

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0329/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. augusta 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. marca 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).