

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Betaklav 400 mg/57 mg u 5 ml prašak za oralnu suspenziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml suspenzije sadrži 400 mg amoksicilina (u obliku amoksicilin trihidrata) i 57 mg klavulanske kiseline (u obliku kalijevog klavulanata).

1 ml suspenzije sadrži 80 mg amoksicilina (u obliku amoksicilin trihidrata) i 11,4 mg klavulanske kiseline (u obliku kalijevog klavulanata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju

Bijeli do gotovo bijeli prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Betaklav je namijenjen za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1):

- Akutnog bakterijskog sinusitisa (odgovarajuće dijagnosticiranog)
- Akutne upale srednjeg uha
- Akutnih egzacerbacija kroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticiranih)
- Izvanbolnički stečene upale pluća
- Cistitisa
- Pijelonefritisa
- Infekcija kože i mekog tkiva, posebice celulitisa, ugriza životinja, teškog zubnog apscesa sa širećim celulitisom
- Infekcija kostiju i zglobova, posebice osteomijelitisa.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doze su izražene kao sadržaj amoksicilina/klavulanske kiseline osim kada su doze navedene kao zasebne komponente.

Pri odabiru doze Betaklava za liječenje pojedinačne infekcije treba uzeti u obzir:

- Očekivane patogene i njihovu vjerojatnu osjetljivost na antibakterijske lijekove (vidjeti dio 4.4)
- Težinu i mjesto infekcije

- Dob, težinu i bubrežnu funkciju bolesnika kao što je prikazano ispod.

Prema potrebi treba razmotriti primjenu drugih oblika i jačina Betaklava (npr. onih koje osiguravaju više doze amoksicilina i/ili druge omjere amoksicilina i klavulanske kiseline) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Za djecu tešku < 40 kg ova formulacija Betaklava osigurava najveću ukupnu dnevnu dozu od 1000-2800 mg amoksicilina/143-400 mg klavulanske kiseline kada se primjenjuje kako je preporučeno ispod.

Ako se smatra da je potrebna veća dnevna doza amoksicilina, preporučuje se odabrati drugi oblik amoksicilina/klavulanske kiseline kako bi se izbjeglo davanje nepotrebno visoke dnevne doze klavulanske kiseline (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Trajanje liječenja trebalo bi odrediti prema odgovoru bolesnika na liječenje. Neke infekcije (npr. osteomijelitis) zahtijevaju dulji period liječenja. Liječenje ne bi trebalo trajati dulje od 14 dana bez ponovnog liječničkog pregleda (vidjeti dio 4.4 koji se odnosi na produljenu terapiju).

Odrasli i djeca  $\geq 40$  kg trebaju se liječiti formulacijom Betaklava za odrasle.

#### *Pedijatrijska populacija*

##### Djeca < 40 kg

Djeca se mogu liječiti Betaklav tabletama i oralnom suspenzijom.

##### **Preporučene doze**

- Niža doza: 25 mg/3,6 mg/kg/dan do 45 mg/6,4 mg/kg/dan koji se daju razdijeljeno u dvije odvojene doze;
- Viša doza: 15 mg/6,4 mg/kg/dan do 70 mg/10 mg/kg/dan koji se daju razdijeljeno u dvije odvojene doze može se razmotriti za neke infekcije (kao što su upale srednjeg uha, sinusitis i infekcije donjeg respiratornog trakta).

| Tjele<br>sna<br>težin<br>a<br>(kg) | 25 mg/3,6 m<br>g/kg/dan.<br>Doza u ml<br>koju treba<br><b>primijeniti</b><br><b>svakih</b><br><b>12 sati</b> | 45 mg/6,4 m<br>g/kg/dan.<br>Doza u ml<br>koju treba<br><b>primijeniti</b><br><b>svakih</b><br><b>12 sati</b> | 70 mg/10 m<br>g/kg/dan.<br>Doza u ml<br>koju treba<br><b>primijeniti</b><br><b>svakih</b><br><b>12 sati</b> | Tjele<br>sna<br>težin<br>a<br>(kg) | 25 mg/3,6 m<br>g/kg/dan.<br>Doza u ml<br>koju treba<br><b>primijeniti</b><br><b>svakih</b><br><b>12 sati</b> | 45 mg/6,4 m<br>g/kg/dan.<br>Doza u ml<br>koju treba<br><b>primijeniti</b><br><b>svakih</b><br><b>12 sati</b> | 70 mg/10 m<br>g/kg/dan.<br>Doza u ml<br>koju treba<br><b>primijeniti</b><br><b>svakih</b><br><b>12 sati</b> |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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                                                                                                        |
| 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 – Ne preporučuje se.

Ne postoje klinički podaci za Betaklav formulacije 7:1 koji se odnose na doze više od 45 mg/6,4 mg po kg po danu za djecu mlađu od 2 godine.

Ne postoje klinički podaci za Betaklav formulacije 7:1 za bolesnike mlađe od 2 mjeseca. Stoga se ne mogu dati preporuke za doziranje u ovoj populaciji.

Za davanje praktičnih preporuka za doziranje treba razmotriti druge oralne formulacije lijeka Betaklav. Djeca se mogu liječiti Betaklav tabletama ili suspenzijama. Za djecu u dobi od 6 godina ili mlađu preporučuje se liječenje Betaklav suspenzijom.

Doza (ml) koju treba dati bolesniku dvaput dnevno može se izračunati i korištenjem sljedeće formule:

$$\frac{\text{Doza (ml) koja se daje dvaput dnevno}}{\text{Preporučena doza amoksicilina* (mg/kg/dnevno) x tjelesna težina (kg)}} = \frac{\text{Rekonstituirana suspenzija amoksicilina* (mg/ml) x 2 (odvojene doze)}}{\text{Rekonstituirana suspenzija amoksicilina* (mg/ml) x 2 (odvojene doze)}}$$

\* Za ovaj izračun u obzir se uzima samo amoksicilin

Na primjer:

$$\frac{\text{Doza (ml) koja se daje dvaput dnevno}}{\text{25 (mg/kg/dnevno) x 14 (kg)}} = \frac{\text{80 (mg/ml) x 2 (odvojene doze)}}{\text{80 (mg/ml) x 2 (odvojene doze)}}$$

$$\frac{\text{Doza (ml) koja se daje dvaput dnevno}}{\text{350 (mg)}} = \frac{\text{160 (mg/ml)}}{\text{160 (mg/ml)}}$$

$$\frac{\text{Doza (ml) koja se daje dvaput dnevno}}{\text{2,2 ml}} = \frac{\text{2,2 ml}}{\text{2,2 ml}}$$

*Starije osobe*

Ne smatra se da je potrebna prilagodba doze. Starije bolesnike treba liječiti formulacijama lijeka Betaklav za odrasle.

*Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s klirensom kreatinina (CrCl) većim od 30 ml/min.

U bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min ne preporučuje se upotreba Betaklava s omjerom amoksicilina i klavulanske kiseline 7:1 s obzirom da se ne postoji preporuka o prilagodbi doze.

*Oštećenje funkcije jetre*

Treba dozirati uz oprez i pratiti jetrenu funkciju u pravilnim razmacima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Način primjene

Betaklav se primjenjuje peroralno.

Treba ga uzeti na početku obroka kako bi se smanjila moguća gastrointestinalna intolerancija.

Terapiju se može započeti parenteralno prema sažetku opisa svojstava lijeka za intravenske oblike i nastaviti oralnim pripravkom.

Protresite bočicu kako bi se prašak rastresao, dodajte vodu prema uputi, okrenite i protresite.

Protresite bočicu prije svake doze (vidjeti dio 6.6).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, bilo koji penicilin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Postojanje snažne rane reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksija) na ostale betalaktame (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.

Postojanje žutice/oštećenje funkcije jetre zbog primjene amoksicilina/klavulanske kiseline u anamnezi (vidjeti dio 4.8).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije započinjanja terapije amoksicilinom/klavulanskom kiselinom treba pažljivo ispitati postojanje prijašnjih reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge betalaktame (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

U bolesnika liječenih penicilinom prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne reakcije i teške kožne nuspojave) koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod. Reakcije preosjetljivosti mogu progredirati i do Kounisova sindroma, ozbiljne alergijske reakcije koja može dovesti do infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8). Vjerojatnije je da će se takve reakcije pojaviti u osoba s anamnezom preosjetljivosti na penicilin i u osoba s atopijom. Ako dođe do alergijske reakcije, mora se prekinuti liječenje amoksicilinom/klavulanskom kiselinom i uvesti prikladno alternativno liječenje.

Prijavljeni su slučajevi sindroma enterokolitisa izazvanog lijekom (engl. *drug-induced enterocolitis syndrome*, DIES), prvenstveno u djece liječene amoksicilinom/klavulanskom kiselinom (vidjeti dio 4.8). DIES je alergijska reakcija čiji je glavni simptom dugotrajno povraćanje (1-4 sata nakon lijeka) uz izostanak alergijskih kožnih ili respiratornih simptoma. Dodatni simptomi mogu uključivati bol u abdomenu, proljev, hipotenziju ili leukocitozu praćenu neutrofilijom. Zabilježeni su teški slučajevi, uključujući progresiju do šoka.

U slučaju kada je dokazano da je infekcija izazvana mikroorganizmima osjetljivima na amoksicilin, treba razmotriti prijelaz s liječenja amoksicilinom/klavulanskom kiselinom na amoksicilin u skladu sa službenim smjernicama.

Betaklav oralna suspenzija nije prikladna za upotrebu kada postoji visok rizik da pretpostavljeni patogeni imaju razistenciju na betalaktame koja nije posredovana betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Ovaj oblik se ne bi smio koristiti za liječenje *S. pneumoniae* rezistentne na penicilin.

Konvulzije se mogu pojaviti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili u onih koji primaju visoke doze (vidjeti 4.8).

Amoksicilin/klavulanska kiselina bi se trebali izbjegavati ako se sumnja na infektivnu mononukleozu s obzirom da se pojava morbiliformnog osipa povezuje s tim stanjem po uzimanju amoksicilina.

Istodobna primjena alopurinola tijekom liječenja amoksicilinom može povećati vjerojatnost alergijskih kožnih reakcija.

Produljeno uzimanje može povremeno rezultirati pretjeranim rastom neosjetljivih mikroorganizama.

Pojava generaliziranog eritema praćenog groznicom povezanog s pustulom na početku liječenja može biti simptom akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti dio 4.8). Ova reakcija

zahtijeva prestanak liječenja Betaklavom i kontraindikacija je za bilo kakvu daljnju primjenu amoksicilina.

Kombinaciju amoksicilina/klavulanske kiseline treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s dokazom oštećenja funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.8).

Događaji povezani s jetrom pretežno su zabilježeni u muškaraca i starijih bolesnika i mogu se povezati s produljenim liječenjem. Rijetko su zabilježeni u djece. U svim populacijama znakovi i simptomi se obično pojavljuju tijekom ili kratko nakon prestanka liječenja, ali u nekim slučajevima ne postaju očiti do nekoliko tjedana nakon završetka liječenja. Uglavnom su reverzibilni. Događaji povezani s jetrom mogu biti teški i u jako rijetkim slučajevima prijavljen je smrtni ishod. To je uglavnom uvijek bio slučaj u bolesnika s ozbiljnom osnovnom bolesti ili onih koji su istodobno uzimali lijekove koji imaju mogući učinak na jetru (vidjeti dio 4.8).

Kolitis povezan s primjenom antibiotika prijavljen je kod gotovo svih antibakterijskih lijekova, uključujući amoksicilin, i težina oblika može biti u rasponu od blagog do po život opasnog (vidjeti dio 4.8). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika s dijarejom tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ako se pojavi kolitis povezan s primjenom antibiotika, treba odmah prekinuti liječenje Betaklavom, posavjetovati se s liječnikom i započeti prikladnu terapiju. U ovom slučaju kontraindicirani su antiperistaltici.

Tijekom duljeg liječenja preporučuje se periodička procjena funkcija organskih sustava, uključujući bubrežnu, jetrenu i hematopoetsku funkciju.

Rijetko je zabilježeno produljeno protrombinsko vrijeme u bolesnika koji primaju amoksicilin i klavulansku kiselinu. Treba primijeniti propisno praćenje kod istodobne primjene antikoagulanasa. Možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulanasa kako bi se održao željeni stupanj antikoagulacije (vidjeti dio 4.5 i 4.8).

U bolesnika s oštećenjem bubrega treba prilagoditi doziranje prema stupnju oštećenja (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika sa smanjenom proizvodnjom urina rijetko je zabilježena kristaluriya (uključujući akutno oštećenje bubrega), pretežno kod parenteralne terapije. Tijekom primjene visokih doza amoksicilina treba održavati odgovarajući unos tekućine i izlučivanje mokraće kako bi se smanjila mogućnost nastupa amoksicilinom izazvane kristaluriye. U bolesnika s urinarnim kateterom treba redovito provjeravati prohodnost (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Tijekom liječenja amoksicilinom treba primijeniti enzimsku metodu glukoza-oksidade za ispitivanje prisustva glukoze u urinu zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata prilikom primjene neenzimskih metoda.

S obzirom na prisustvo klavulanske kiseline u Betaklavu, koja može uzrokovati nespecifično vezanje IgG-a i albumina na membrane eritrocita, Coombsov test može biti lažno pozitivan.

Zabilježeni su pozitivni rezultati Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testova u bolesnika koji uzimaju amoksicilin/klavulansku kiselinu, a u kojih je naknadno dokazano da nemaju *Aspergillus* infekciju. Zabilježene su križne reakcije polisaharida i polifuranoza koji ne potječu od roda *Aspergillus* sa Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testovima. Stoga se pozitivni rezultati testova u bolesnika koji primaju amoksicilin/klavulansku kiselinu trebaju tumačiti s oprezom i potvrditi drugom dijagnostičkom metodom.

#### *Aspartam*

Ovaj lijek sadrži 2,5 mg aspartama u svakom ml suspenzije. Aspartam je izvor fenilalanina. Može naškoditi osobama koje boluju od fenilketonurije (FKU), rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

#### Kalij

15,8 ml suspenzije sadrži 1 mmol (39 mg) kalija. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici se široko primjenjuju u praksi bez zabilježenih interakcija. Međutim, postoje slučajevi u literaturi s povišenim INR-om (international normalised ratio) u bolesnika koji su na terapiji acenokumarolom ili varfarinom i kojima je propisana terapija amoksicilinom. Ako je nužna istodobna primjena, treba pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili INR uz dodavanje ili smanjivanje amoksicilina. Osim toga, možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

#### Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata uzrokujući pri tome moguće povećanje toksičnosti.

#### Probenecid

Ne preporučuje se istodobna primjena probenecida. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istodobna primjena probenecida može rezultirati povišenim i produljenim koncentracijama amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

#### Mofetilmikofenolat

Nakon početka peroralnog uzimanja amoksicilina i klavulanske kiseline u bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat prijavljeno je 50%-tno smanjenje koncentracije aktivnog metabolita mikofenolne kiseline izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze lijeka. Promjena razine izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze lijeka ne mora biti točan pokazatelj promjene u ukupnoj izloženosti mikofenolnoj kiselini. Stoga, u odsutnosti kliničkih dokaza disfunkcije presatka promjena doze mofetilmikofenolata obično nije potrebna. Međutim, poman klinički nadzor mora biti proveden tijekom kombinacije i kratko nakon liječenja antibiotikom.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na neposredne ili posredne štetne utjecaje na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Ograničeni podaci o primjeni amoksicilina/klavulanske kiseline tijekom trudnoće u ljudi ne ukazuju na povišeni rizik od kongenitalnih malformacija. U jedinoj studiji provedenoj na ženama koje su imale prsnuće plodovih ovoja prije termina zabilježeno je da profilaktička upotreba amoksicilina/klavulanske kiseline može biti povezana s povišenim rizikom nekrotizirajućeg enterokolitisa u novorođenčadi. Treba izbjegavati primjenu u trudnoći, osim u slučajevima kada liječnik smatra da je liječenje neophodno.

#### Dojenje

Obje djelatne tvari se izlučuju u majčino mlijeko (ne zna se ništa o utjecaju klavulanske kiseline na dojenje na majčinom mlijeku). Posljedično, moguće su dijareja i gljivična infekcija sluznica u dojenčeta na majčinom mlijeku tako da će možda trebati prestati dojiti. Također se mora uzeti u obzir mogućnost preosjetljivosti.

Amoksicilin/klavulanska kiselina smiju se primjenjivati tijekom dojenja samo nakon što nadležni liječnik procjeni omjer koristi i rizika.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ipak, mogu se javiti nuspojave (npr. alergijske reakcije, omaglica, konvulzije) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima (vidjeti dio 4.8).

## 4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave su dijareja, mučnina i povraćanje. Prijavljene nuspojave proizlaze iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja Betaklava i razvrstane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

Nuspojave su klasificirane prema sljedećim kategorijama učestalosti:

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

| Klasifikacija organskih sustava                | Nuspojave                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                        |                                                                                                                                                                                      |
| Često                                          | Mukokutana kandidijaza                                                                                                                                                               |
| Nepoznato                                      | Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama                                                                                                                                         |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava              |                                                                                                                                                                                      |
| Rijetko                                        | Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)<br>Trombocitopenija                                                                                                              |
| Nepoznato                                      | Reverzibilna agranulocitoza<br>Hemolitička anemija<br>Produljeno vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme <sup>1</sup>                                                              |
| Poremećaji imunološkog sustava <sup>8</sup>    |                                                                                                                                                                                      |
| Nepoznato                                      | Angioneurotski edem<br>Anafilaksija<br>Sindrom sličan serumskoj bolesti<br>Hipersenzitivni vaskulitis                                                                                |
| Poremećaji živčanog sustava                    |                                                                                                                                                                                      |
| Manje često                                    | Omaglica<br>Glavobolja                                                                                                                                                               |
| Nepoznato                                      | Reverzibilna hiperaktivnost<br>Konvulzije <sup>1</sup><br>Aseptički meningitis                                                                                                       |
| Srčani poremećaji                              |                                                                                                                                                                                      |
| Nepoznato                                      | Kounisov sindrom                                                                                                                                                                     |
| Poremećaji probavnog sustava                   |                                                                                                                                                                                      |
| Često                                          | Dijareja<br>Mučnina <sup>2</sup><br>Povraćanje                                                                                                                                       |
| Manje često                                    | Indigestija                                                                                                                                                                          |
| Nepoznato                                      | Kolitis povezan s primjenom antibiotika <sup>3</sup><br>Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom<br>Akutni pankreatitis<br>Crni dlakavi jezik<br>Promijenjena boja zubi <sup>9</sup> |
| Poremećaji jetre i žuči                        |                                                                                                                                                                                      |
| Manje često                                    | Porast vrijednosti AST i/ili ALT <sup>4</sup>                                                                                                                                        |
| Nepoznato                                      | Hepatitis <sup>5</sup><br>Kolestatska žutica <sup>5</sup>                                                                                                                            |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva <sup>6</sup> |                                                                                                                                                                                      |
| Manje često                                    | Osip kože<br>Pruritus                                                                                                                                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Urtikarija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Rijetko                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Erythema multiforme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Nepoznato                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Stevens-Johnsonov sindrom<br>Toksična epidermalna nekroliza<br>Bulozni eksfolijativni dermatitis<br>Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) <sup>1</sup><br>Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)<br>Simetrični intertriginozni i pregibni egzantem povezan s lijekom (SDRIFE) (babunski sindrom)<br>Linearna IgA bolest |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Nepoznato                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Intersticijski nefritis<br>Kristalurija (uključujući akutno oštećenje bubrega) <sup>7</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <sup>1</sup> Vidjeti dio 4.4<br><sup>2</sup> Mučnina je češće povezana s visokim peroralnim dozama. Očiti poremećaji probavnog sustava mogu se smanjiti uzimanjem Betaklava na početku jela.<br><sup>3</sup> Uključuje pseudomembranski i hemoragijski kolitis (vidjeti dio 4.4)<br><sup>4</sup> Umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT zabilježeno je u bolesnika koji su liječeni betalaktamskim antibioticima, ali je njihov značaj nepoznat.<br><sup>5</sup> Ovi su slučajevi zabilježeni s drugim penicilinima i cefalosporinima (vidjeti dio 4.4).<br><sup>6</sup> Ako se pojavi bilo koja reakcija hipersenzitivnog dermatitisa, treba prestati s liječenjem (vidjeti dio 4.4).<br><sup>7</sup> Vidjeti dio 4.9<br><sup>8</sup> Vidjeti dijelove 4.3 i 4.4<br><sup>9</sup> Površinska promjena boje zubi rijetko je zabilježena u djece. Dobra oralna higijena može pomoći u sprječavanju promjene boje zubi s obzirom da se obično može ukloniti četkanjem. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

## 4.9 Predoziranje

### Simptomi

Amoksisicilin se precipitira u urinarnom kateteru, pogotovo nakon intravenske primjene visoke doze. Trebalo bi provoditi redovite provjere prohodnosti (vidjeti dio 4.4). Mogu se javiti gastrointestinalni simptomi i poremećaji ravnoteže tekućine i elektrolita. Zabilježena je amoksisicilnom izazvana kristalurija koja u nekim slučajevima može izazvati zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4). Konvulzije se mogu pojaviti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili onih koji primaju visoke doze.

### Liječenje

Gastrointestinalni simptomi se mogu liječiti simptomatski pri tome pazeći na ravnotežu tekućine i elektrolita.

Amoksisicilin i klavulanska kiselina se iz cirkulacije mogu odstraniti hemodijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, kombinacije penicilina uklj. inhibitore betalaktamaza, ATK oznaka: J01CR02.

### Mehanizam djelovanja

Amoksisicilin je polusintetski penicilin (betalaktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (koje se često spominje kao penicilin-vezujuće proteine, PBP, od eng. penicilin-binding proteins) u putu biosinteze bakterijskog peptidoglikana, sastavnog dijela bakterijske stanične stijenke. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do oslabljene stanične stijenke nakon čega obično slijedi liza i smrt stanice.

Amoksisicilin je osjetljiv na razgradnju betalaktamazama koje proizvode otporne bakterije tako da spektar njegovog djelovanja ne obuhvaća bakterije koje proizvode te enzime.

Klavulanska kiselina je betalaktam strukturno sličan penicilinu. Inaktivira neke betalaktamaze i time sprječava inaktivaciju amoksisicilina. Sama klavulanska kiselina ne postiže klinički koristan protubakterijski učinak.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije ( $T > \text{MIK}$ ) se smatra najznačajnijom odrednicom djelotvornosti amoksisicilina.

#### Mehanizam otpornosti

Dva glavna mehanizma otpornosti na amoksisicilin i klavulansku kiselinu su:

- Inaktivacija onim bakterijskim betalaktamazama koje same nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući razred B, C i D.
- Promjena penicilin-vezujućih proteina koja smanjuje afinitet antibakterijskih lijekova za ciljna mjesta.

Nepropusnost bakterija ili mehanizmi efluks pumpe mogu uzrokovati bakterijsku otpornost ili joj doprinijeti, posebno kod Gram-negativnih bakterija.

#### Prijelomne točke

Prijelomne točke minimalnih inhibitornih koncentracija za amoksisicilin/klavulansku kiselinu određene od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST, od engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) navedene su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove (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).

Prevalencija otpornosti za navedene vrste može varirati geografski i s vremenom te su poželjne lokalne informacije o otpornosti, posebno u liječenju ozbiljnih infekcija. Prema potrebi treba potražiti mišljenje stručnjaka kada je lokalna prevalencija otpornosti tolika da je korist agensa za neke tipove infekcija upitna.

#### Uobičajeno osjetljive vrste

##### Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (osjetljiv na meticilin)<sup>‡</sup>

Koagulaza negativni stafilokoki (osjetljivi na meticilin)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* i ostali beta-hemolitički streptokoki

*Streptococcus viridans* skupina

##### Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Anaerobni mikroorganizmi</u><br><i>Bacteroides fragilis</i><br><i>Fusobacterium nucleatum</i><br><i>Prevotella</i> spp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Vrste za koje stečena otpornost može biti problem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u><br><i>Enterococcus faecium</i> §<br><u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u><br><i>Escherichia coli</i><br><i>Klebsiella oxytoca</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Proteus mirabilis</i><br><i>Proteus vulgaris</i>                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Prirodno otporni organizmi</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u><br><i>Acinetobacter</i> sp.<br><i>Citrobacter freundii</i><br><i>Enterobacter</i> sp.<br><i>Legionella pneumophila</i><br><i>Morganella morganii</i><br><i>Providencia</i> spp.<br><i>Pseudomonas</i> sp.<br><i>Serratia</i> sp.<br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i><br><u>Ostali mikroorganizmi</u><br><i>Chlamydophila pneumoniae</i><br><i>Chlamydophila psittaci</i><br><i>Coxiella burnetii</i><br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| § Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma otpornosti.<br>£ Svi stafilokoki otporni na meticilin otporni su na amoksisicilin/klavulansku kiselinu.<br><sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> koji su otporni na penicilin ne bi trebali biti liječeni ovakvim amoksisicilinom/klavulanskom kiselinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).<br><sup>2</sup> Sojevi sa smanjenom osjetljivošću zabilježeni su u nekim državama EU s učestalošću većom od 10%.         |

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Amoksisicilin i klavulanska kiselina potpuno se otapaju u vodenoj otopini pri fiziološkom pH. Obje komponente se brzo i dobro apsorbiraju nakon peroralne primjene. Apsorpcija amoksisicilina/klavulanske kiseline je optimalna ako se uzme na početku obroka. Bioraspoloživost amoksisicilina i klavulanske kiseline je oko 70% nakon peroralne primjene. Profil plazmatskih koncentracija je sličan za obje komponente i vrijeme postizanja vršnih plazmatskih koncentracija ( $T_{max}$ ) u oba slučaja je oko jedan sat.

Ispod su prikazani farmakokinetički rezultati studije u kojoj su amoksisicilin/klavulanska kiselina (tablete od 875 mg/125 mg davane dva puta dnevno) primjenjivani na grupi zdravih dobrovoljaca natašte.

| Srednja vrijednost ( $\pm$ SD) farmakokinetičkih parametara |      |           |             |             |       |
|-------------------------------------------------------------|------|-----------|-------------|-------------|-------|
| Primijenjena djelatna                                       | Doza | $C_{max}$ | $T_{max}^*$ | AUC (0-24h) | T 1/2 |

| tvar(i)                                                              | (mg) | (µg/ml)         | (h)               | (µg.h/ml)        | (h)            |
|----------------------------------------------------------------------|------|-----------------|-------------------|------------------|----------------|
| Amoksisicilin                                                        |      |                 |                   |                  |                |
| AMX/CA<br>875 mg/125 mg                                              | 875  | 11,64<br>± 2,78 | 1,50<br>(1,0-2,5) | 53,52<br>± 12,31 | 1,19<br>± 0,21 |
| Klavulanska kiselina                                                 |      |                 |                   |                  |                |
| AMX/CA<br>875 mg/125 mg                                              | 125  | 2,18<br>± 0,99  | 1,25<br>(1,0-2,0) | 10,16<br>± 3,04  | 0,96<br>± 0,12 |
| AMX – amoksisicilin, CA – klavulanska kiselina<br>* Medijan (raspon) |      |                 |                   |                  |                |

Koncentracije amoksisicilina i klavulanske kiseline u serumu postignute amoksisicilinom/klavulanskom kiselinom jednake su onima postignutima nakon peroralne primjene zasebnih ekvivalentnih doza amoksisicilina i klavulanske kiseline.

#### Distribucija

Od ukupnog sadržaja u plazmi na bjelanjčevine se veže približno 25% klavulanske kiseline i 18% amoksisicilina. Prividni volumen distribucije je oko 0,3-0,4 l/kg za amoksisicilin i oko 0,2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primjene i amoksisicilin i klavulanska kiselina su nađeni u žučnom mjehuru, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu te sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, žuči i gnoju. Amoksisicilin se ne distribuira adekvatno u cerebrospinalnu tekućinu.

Iz ispitivanja na životinjama ne postoje dokazi o značajnom zadržavanju u tkivu tvari koje potječu od obje komponente lijeka. Amoksisicilin se, kao i većina penicilina, može naći u majčinom mlijeku. I klavulanska kiselina se može naći u majčinom mlijeku u tragovima (vidjeti dio 4.6).

I amoksisicilin i klavulanska kiselina prolaze kroz placentalnu barijeru (vidjeti dio 4.6).

#### Biotransformacija

Amoksisicilin se djelomično izlučuje urinom kao neaktivna peniciloična kiselina u količinama ekvivalentnim 10-25% početne doze. Klavulanska kiselina se u ljudi ekstenzivno metabolizira i eliminira urinom i fecesom te kao ugljični dioksid u izdahu.

#### Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksisicilina je putem bubrega dok se klavulanska kiselina izlučuje i bubrezima i drugim mehanizmima.

Amoksisicilin/klavulanska kiselina imaju srednje poluvrijeme eliminacije oko jedan sat i srednji ukupni klirens oko 25 l/h u zdravih ljudi. Urinom se u nepromijenjenom obliku izluči približno 60-70% amoksisicilina i približno 40-65% klavulanske kiseline tijekom prvih 6 sati nakon primjene jedne tablete Betaklava od 250/125 mg ili 500 mg/125 mg. Različitim studijama je dokazano da se urinom izluči 50-85% amoksisicilina i 27-60% klavulanske kiseline tijekom 24 sata. Najveća količina klavulanske kiseline izluči se tijekom prva dva sata nakon primjene.

Istodobna primjena probenecida odgađa izlučivanje amoksisicilina, ali ne odgađa izlučivanje klavulanske kiseline putem bubrega (vidjeti dio 4.5).

#### Dob

Poluvrijeme eliminacije amoksisicilina je slično za djecu staru od oko 3 mjeseca do 2 godine kao i za stariju djecu i odrasle. U vrlo male djece (uključujući prijevremeno rođenu novorođenčad) ne bi trebalo primjenjivati lijek više od dva puta dnevno tijekom prvog tjedna života s obzirom na nedovoljno razvijen mehanizam bubrežne eliminacije. Treba pripaziti na odabir doze u starijih bolesnika obzirom da je veća vjerojatnost da imaju smanjenu bubrežnu funkciju te je korisno pratiti istu.

### Spol

Nakon oralne primjene amoksicilina/klavulanske kiseline u zdravih muškaraca i žena, spol nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku ni amoksicilina niti klavulanske kiseline.

### Oštećenje funkcije bubrega

Ukupan klirens seruma za amoksicilin/klavulansku kiselinu se smanjuje proporcionalno sa smanjenjem bubrežne funkcije. Smanjenje klirensa je izraženije za amoksicilin nego za klavulansku kiselinu s obzirom da se veći udio amoksicilina izlučuje putem bubrega. Stoga doziranje u ljudi s oštećenjem bubrega mora spriječiti pretjeranu akumulaciju amoksicilina uz održavanje dovoljne količine klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.2).

### Oštećenje funkcije jetre

Lijek treba dozirati s oprezom bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre i redovito pratiti jetrenu funkciju.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne pokazuju opasnost za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i toksičnog učinka na reprodukciju.

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza amoksicilina/klavulanske kiseline na psima rezultiralo je nadraženošću želuca, povraćanjem i promjenom boje jezika.

Nije provedeno ispitivanje kancerogenosti Betaklava ili njegovih komponenti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

silicijev dioksid (E551)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)  
aspartam (E951)  
jantarna kiselina (E363)  
ksantanska guma (E415)  
hipromeloza (E464)  
okus maline  
okus naranče  
zlatni karamel

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

*Prije rekonstitucije:* 3 godine

*Nakon rekonstitucije:* Nakon rekonstitucije lijek se mora upotrijebiti unutar 7 dana. Čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

HDPE bočica s oznakom razine rekonstitucije, polipropilenski CRC čep: u kutiji se nalazi 6 g, 12 g, 14 g ili 20 g praška za rekonstituciju 30 ml, 60 ml, 70 ml ili 100 ml oralne suspenzije. U pakiranju se nalazi polistirenska oralna štrcaljka od 5 ml građirana od 0,5 ml do 5 ml u razmacima od 0,5 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije upotrebe povjerite da je zaštitni poklopac neoštećen. Protresite bočicu kako biste rastresli prašak. Dodajte volumen pitke vode (kako je prikazano ispod). Okrenite i dobro protresite.

| Doza                | Veličina pakiranja (ml) | Volumen vode koji se dodaje za rekonstituciju (ml) |
|---------------------|-------------------------|----------------------------------------------------|
| 400 mg/57 mg/u 5 ml | 30                      | 25                                                 |
|                     | 60                      | 56                                                 |
|                     | 70                      | 61                                                 |
|                     | 100                     | 87                                                 |

Alternativno, protresite bočicu kako biste rastresli prašak, napunite bočicu pitkom vodom nešto ispod oznake, zatvorite i dobro protresite. Nakon toga dodajte pitku vodu točno do oznake i ponovno dobro protresite.

Protresite bočicu svaki put prije upotrebe.

Oralna suspenzija je bijele do gotovo bijele boje voćnog aromatičnog mirisa.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-138865152

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.07.2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 04.01.2021.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31.10.2025.