

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Betaklav 500 mg/125 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg amoksicilina (u obliku amoksicilin trihidrata) i 125 mg klavulanske kiseline (u obliku kalijevog klavulanata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Bijele do gotovo bijele filmom obložene tablete oblika kapsule s utisnutom oznakom „I 06“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani, dužina tablete: $19,40 \pm 0,10$ mm.

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

H A L M E D
08 - 04 - 2025
ODOBRENO

više doze amoksicilina i/ili druge omjere amoksicilina i klavulanske kiseline) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Za odrasle i djecu ≥ 40 kg ova formulacija Betaklava osigurava ukupnu dnevnu dozu od 1500 mg amoksicilina/375 mg klavulanske kiseline kada se primjenjuje kako je preporučeno ispod. Za djecu tešku < 40 kg ova formulacija Betaklava osigurava najveću ukupnu dnevnu dozu od 2400 mg amoksicilina/600 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 ≥ 40 kg

- jedna 500 mg/125 mg doza tri puta dnevno;

Pedijatrijska populacija

Djeca < 40 kg

Djeca se mogu liječiti Betaklav tabletama i oralnom suspenzijom.

- 20 mg/5 mg/kg/dan do 60 mg/15 mg/kg/dan koji se daju razdijeljeno u tri odvojene doze.

Budući da se tableta ne može razdijeliti, djeca lakša od 25 kg se ne smiju liječiti Betaklav tabletama.

Tablica u nastavku prikazuje primljenu dozu (mg/kg tjelesne težine) u djece težine 25 kg do 40 kg nakon primjene jedne tablete 500 mg/125 mg.

Tjelesna težina [kg]	40	35	30	25	Preporučena pojedinačna doza [mg/kg tjelesne težine] (vidjeti iznad)
Amoksicilin [mg/kg tjelesne težine] po pojedinačnoj dozi (1 filmom obložena tableta)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 – 20
Klavulanska kiselina [mg/kg tjelesne težine] po pojedinačnoj dozi (1 filmom obložena tableta)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 - 5

Djeca u dobi od 6 godina i mlađa ili lakša od 25 kg trebaju se prvenstveno liječiti suspenzijom amoksicilina/klavulanske kiseline.

Ne postoje klinički podaci za doze Betaklava formulacije 4:1, a koje su više od 40 mg/10 mg/kg po danu za djecu mlađu od 2 godine.

Starije osobe

Ne smatra se da je potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodbe doze se temelje na maksimalnim preporučenim razinama amoksicilina.

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

Odrasli i djeca ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg dva puta dnevno
CrCl < 10 ml /min	500 mg/125 mg jednom dnevno
Hemodijaliza	500 mg/125 mg svakih 24 sata, plus dodatnih 500 mg/125 mg treba uzeti na kraju postupka dijalize (jer su serumske koncentracije i amoksicilina i klavulanske kiseline smanjene)

Djeca < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg dva puta dnevno (maksimalno 500 mg/125 mg dva puta dnevno).
CrCl < 10 ml /min	15 mg/3,75 mg/kg kao jedna doza dnevno (maksimalno 500 mg/125 mg).
Hemodijaliza	15 mg/3,75 mg/kg na dan jednom dnevno. Prije hemodijalize 15 mg/3,75 mg/kg. Kako bi se vratila početna razina lijeka u cirkulaciji, 15 mg/3,75 mg po kg treba primijeniti nakon hemodijalize.

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.

Liječenje može započeti parenteralno prema sažetku opisa svojstava lijeka za intravenski oblik i nastaviti s oralnim oblikom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, peniciline 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 tablete nisu prikladne za upotrebu kada postoji visok rizik da pretpostavljeni patogeni imaju razistenciju na betalaktame koja nije posredovana betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Betaklav tablete se ne bi smjele 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 antikoagulansa. Možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa 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 kristalurije. U bolesnika s urinarnim kateterom treba redovito provjeravati prohodnost (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

Tijekom liječenja amoksicilinom treba primijeniti enzimsku metodu glukoza-oksidge 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.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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 jednoj 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 dojenče 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) Trombocitopenija
Nepoznato	Reverzibilna agranulocitoza Hemolitička anemija Produljeno vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme ¹
Poremećaji imunološkog sustava¹⁰	
Nepoznato	Angioneurotski edem Anafilaksija Sindrom sličan serumskoj bolesti Hipersenzitivni vaskulitis
Poremećaji živčanog sustava	
Manje često	Omaglica Glavobolja
Nepoznato	Reverzibilna hiperaktivnost Konvulzije ²

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave
	Aseptički meningitis
Srčani poremećaji	
Nepoznato	Kounisov sindrom
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Dijareja
Često	Mučnina ³ Povraćanje
Manje često	Indigestija
Nepoznato	Kolitis povezan s primjenom antibiotika ⁴ Crni dlakavi jezik Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom Akutni pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često	Porast vrijednosti AST i/ili ALT ⁵
Nepoznato	Hepatitis ⁶ Kolestatska žutica ⁶
Poremećaji kože i potkožnog tkiva ⁷	
Manje često	Osip kože Pruritus Urtikarija
Rijetko	Erythema multiforme
Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom Toksična epidermalna nekroliza Bulozni ekfolijativni dermatitis Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) ⁹ Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) Linearna IgA bolest
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Nepoznato	Intersticijski nefritis Kristalurijska (uključujući akutno oštećenje bubrega) ⁸
¹ Vidjeti dio 4.4 ² Vidjeti dio 4.4 ³ Mučnina je češće povezana s visokim peroralnim dozama. Očiti poremećaji probavnog sustava mogu se smanjiti uzimanjem Betaklava na početku jela. ⁴ Uključuje pseudomembranski i hemoragijski kolitis (vidjeti dio 4.4) ⁵ Umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT zabilježeno je u bolesnika koji su liječeni betalaktamskim antibioticima, ali je njihov značaj nepoznat. ⁶ Ovi su slučajevi zabilježeni s drugim penicilinima i cefalosporinima (vidjeti dio 4.4). ⁷ Ako se pojavi bilo koja reakcija hipersenzitivnog dermatitisa, treba prestati s liječenjem (vidjeti dio 4.4). ⁸ Vidjeti dio 4.9 ⁹ Vidjeti dio 4.4 ¹⁰ Vidjeti dio 4.4	

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

Amoksicilin se precipitira u urinarnom kateteru, pogotovo nakon intravenske primjene visoke doze.

H A L M E D
08 - 04 - 2025
O D O B R E N O

Trebalo bi provoditi redovite provjere prohodnosti (vidjeti dio 4.4). Mogu se javiti gastrointestinalni simptomi i poremećaji ravnoteže tekućine i elektrolita. Zabilježena je amoksicilinom izazvana kristaluriya 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/elektrolita.

Amoksicilin/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

Amoksicilin 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.

Amoksicilin 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 amoksicilina. Sama klavulanska kiselina ne postiže klinički koristan protubakterijski učinak.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije ($T > M I K$) se smatra najznačajnijom odrednicom djelotvornosti amoksicilina.

Mehanizam otpornosti

Dva glavna mehanizma otpornosti na amoksicilin/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 amoksicilin/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.

<u>Uobičajeno osjetljive vrste</u>
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin) [£] Koagulaza negativni stafilokoki (osjetljivi na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i ostali beta-hemolitički streptokoki <i>Streptococcus viridans</i> skupina
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Vrste za koje stečena otpornost može biti problem</u>
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> [§]
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Prirodno otporni organizmi</u>
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Ostali mikroorganizmi</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<p>[§] Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma otpornosti. [£] Svi stafilokoki otporni na meticilin otporni su na amoksicilin/klavulansku kiselinu. ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> koji su otporni na penicilin ne bi trebali biti liječeni ovakvim amoksicilinom/klavulanskom kiselinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). ² Sojevi sa smanjenom osjetljivošću zabilježeni su u nekim državama EU s učestalošću većom od 10%.</p>

HALMED
08 - 04 - 2025
ODOBRENO

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 500 mg/125 mg davane triput dnevno) primjenjivani na grupi zdravih dobrovoljaca natašte.

Srednja vrijednost (\pm SD) farmakokinetičkih parametara					
Primijenjena djelatna tvar(i)	Doza (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} * (h)	AUC _(0-24h) (μ g.h/ml)	T 1/2 (h)
Amoksisicilin					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 \pm 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 \pm 8,87	1,15 \pm 0,20
Klavulanska kiselina					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 \pm 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 \pm 3,86	0,98 \pm 0,12
AMX – amoksisicilin, CA – klavulanska kiselina * 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 izdah.

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% amoksicilina i približno 40-65% klavulanske kiseline tijekom prvih 6 sati nakon primjene jedne tablete amoksicilina/klavulanske kiseline od 250/125 mg ili 500 mg/125 mg. Različitim studijama je dokazano da se urinom izluči 50-85% amoksicilina 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 amoksicilina, ali ne odgađa izlučivanje klavulanske kiseline putem bubrega (vidjeti dio 4.5).

Dob

Poluvrijeme eliminacije amoksicilina 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

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična (E460)
natrijev škroboglikolat, vrste A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete:

titanijev dioksid (E171)
hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)
talk (E553b)

etilceluloza (E462)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Strip i blister

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Strip (Al/Al): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 ili 500 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Blister (OPA/Al/PVC-Al): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 ili 500 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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-941605638

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.07.2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 04.01.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24.03.2025.

H A L M E D
08 - 04 - 2025
ODOBRENO

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Betaklav 875 mg/125 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 875 mg amoksicilina (u obliku amoksicilin trihidrata) i 125 mg klavulanske kiseline (u obliku kalijevog klavulanata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Bijele do gotovo bijele filmom obložene tablete oblika kapsule s utisnutom oznakom „I 07“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani, dužina tablete: $21,70 \pm 0,10$ mm.

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 odrasle i djecu ≥ 40 kg ova formulacija Betaklava osigurava ukupnu dnevnu dozu od 1750 mg amoksicilina/250 mg klavulanske kiseline ako se uzima dva puta dnevno i 2625 mg amoksicilina/375 mg klavulanske kiseline ako se uzima tri puta dnevno kada se primjenjuje kako je preporučeno ispod. 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 ≥ 40 kg

- standardna doza: (za sve indikacije) 875 mg/125 mg dva puta dnevno;
- viša doza - (posebice kod infekcija kao što su upale srednjeg uha, sinusitis, infekcije donjeg respiratornog trakta i infekcije urinarnog trakta): 875 mg/125 mg tri puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Djeca < 40 kg

Djeca se mogu liječiti Betaklav tabletama i oralnom suspenzijom.

Budući da se tableta ne može razdijeliti, djeca lakša od 25 kg se ne smiju liječiti Betaklav tabletama.

Djeca u dobi od 6 godina i mlađa ili lakša od 25 kg trebaju se prvenstveno liječiti suspenzijom amoksicilina/klavulanske kiseline.

Preporučene doze za 875 mg/125 mg amoksicilina/klavulanske kiseline

- 25 mg/3,6 mg/kg/dan do 45 mg/6,4 mg/kg/dan koji se daju razdijeljeno u dvije odvojene doze;
- 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).

Tablica u nastavku prikazuje primljenu dozu (mg/kg tjelesne težine) u djece težine 25 kg do 40 kg nakon primjene jedne tablete 875 mg/125 mg.

Tjelesna težina [kg]	40	35	30	25	Preporučena pojedinačna doza [mg/kg tjelesne težine] (vidjeti iznad)
Amoksicilin [mg/kg tjelesne težine] po pojedinačnoj dozi (1 filmom obložena tableta)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (do 35)
Klavulanska kiselina [mg/kg tjelesne težine] po pojedinačnoj dozi	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (do 5)

(1 filmom obložena tableta)					
-----------------------------	--	--	--	--	--

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.

Stariji bolesnici

Ne smatra se da je potrebna prilagodba doze.

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 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.

Liječenje može započeti parenteralno prema sažetku opisa svojstava lijeka za intravenski oblik i nastaviti s oralnim oblikom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, peniciline 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

H A L M E D
08 - 04 - 2025
ODOBRENO

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 tablete nisu prikladne za upotrebu kada postoji visok rizik da pretpostavljeni patogeni imaju razistenciju na betalaktame koja nije posredovana betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. Betaklav tablete se ne bi smjele 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 bolešću 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 antikoagulansa. Možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa 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 kristalurija (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 kristalurije. 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.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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 dojenče 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).

4.9 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) Trombocitopenija
Nepoznato	Reverzibilna agranulocitoza Hemolitička anemija Produljeno vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme ¹
Poremećaji imunološkog sustava¹⁰	
Nepoznato	Angioneurotski edem Anafilaksija Sindrom sličan serumskoj bolesti Hipersenzitivni vaskulitis
Poremećaji živčanog sustava	
Manje često	Omaglica Glavobolja
Nepoznato	Reverzibilna hiperaktivnost Konvulzije ² Aseptički meningitis
Srčani poremećaji	
Nepoznato	Kounisov sindrom
Poremećaji probavnog sustava	

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave
Vrlo često	Dijareja
Često	Mučnina ³ Povraćanje
Manje često	Indigestija
Nepoznato	Kolitis povezan s primjenom antibiotika ⁴ Crni dlakavi jezik Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom Akutni pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često	Porast vrijednosti AST i/ili ALT ⁵
Nepoznato	Hepatitis ⁶ Kolestatska žutica ⁶
Poremećaji kože i potkožnog tkiva ⁷	
Manje često	Osip kože Pruritus Urtikarija
Rijetko	Erythema multiforme
Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom Toksična epidermalna nekroliza Bulozni ekfolijativni dermatitis Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) ⁹ Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) Linearna IgA bolest
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Nepoznato	Intersticijski nefritis Kristalurijska (uključujući akutno oštećenje bubrega) ⁸
¹ Vidjeti dio 4.4 ² Vidjeti dio 4.4 ³ Mučnina je češće povezana s visokim peroralnim dozama. Očiti poremećaji probavnog sustava mogu se smanjiti uzimanjem Betaklava na početku jela. ⁴ Uključuje pseudomembranski i hemoragijski kolitis (vidjeti dio 4.4) ⁵ Umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT zabilježeno je u bolesnika koji su liječeni betalaktamskim antibioticima, ali je njihov značaj nepoznat. ⁶ Ovi su slučajevi zabilježeni s drugim penicilinima i cefalosporinima (vidjeti dio 4.4). ⁷ Ako se pojavi bilo koja reakcija hipersenzitivnog dermatitisa, treba prestati s liječenjem (vidjeti dio 4.4). ⁸ Vidjeti dio 4.9 ⁹ Vidjeti dio 4.4 ¹⁰ Vidjeti dio 4.4	

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

Amoksicilin 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 amoksicilinom izazvana kristalurijska 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.

<p style="text-align: center;">H A L M E D 08 - 04 - 2025 ODOBRENO</p>
--

Liječenje

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

Amoksisicilin/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 amoksicilina. 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 amoksicilina.

Mehanizam otpornosti

Dva glavna mehanizma otpornosti na amoksisicilin/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)[£]

Koagulaza negativni stafilokoki (osjetljivi na meticilin)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes i ostali beta-hemolitički streptokoki

Streptococcus viridans skupina

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaerobni mikroorganizmi

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Vrste za koje stečena otpornost može biti problem

Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi

Enterococcus faecium[§]

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Prirodno otporni organizmi

Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Ostali mikroorganizmi

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

[§] Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma otpornosti.

[£] Svi stafilokoki otporni na meticilin otporni su na amoksicilin/klavulansku kiselinu.

¹ *Streptococcus pneumoniae* koji su otporni na penicilin ne bi trebali biti liječeni ovakvim amoksicilinom/klavulanskom kiselinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

² Sojevi sa smanjenom osjetljivošću zabilježeni su u nekim državama EU s učestalošću većom od 10%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Amoksicilin i klavulanska kiselina potpuno se otapaju u vodenoj otopini pri fiziološkom pH. Obje komponente se brzo i dobro apsorbiraju nakon peroralne primjene. Apsorpcija amoksicilina/klavulanske kiseline je optimalna ako se uzme na početku obroka. Bioraspoloživost amoksicilina 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 amoksicilin/klavulanska kiselina (tablete od 875 mg/125 mg davane dvaput dnevno) primjenjivani na grupi zdravih dobrovoljaca natašte.

12.01.2024.					
12.01.2024.	12.01.2024.	12.01.2024.	12.01.2024.	12.01.2024.	12.01.2024.
	12.01.2024.	12.01.2024.	12.01.2024.	12.01.2024.	12.01.2024.
12.01.2024.					
12.01.2024.	12.01.2024.	12.01.2024.	12.01.2024.	12.01.2024.	12.01.2024.
12.01.2024.					
12.01.2024.	12.01.2024.	12.01.2024.	12.01.2024.	12.01.2024.	12.01.2024.
12.01.2024.					

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

Distribucija

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

Nakon intravenske primjene i amoksicilin i klavulanska kiselina su nađeni u žučnom mjehuru, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu te sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, žuči i gnoju. Amoksicilin 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. Amoksicilin 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 amoksicilin i klavulanska kiselina prolaze kroz placentalnu barijeru (vidjeti dio 4.6).

Biotransformacija

Amoksicilin 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 amoksicilina je putem bubrega dok se klavulanska kiselina izlučuje i bubrezima i drugim mehanizmima.

Amoksicilin/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% amoksicilina i približno 40-65% klavulanske kiseline tijekom prvih 6 sati nakon primjene jedne tablete amoksicilina/klavulanske kiseline od 250/125 mg ili 500 mg/125 mg. Različitim studijama je dokazano da se urinom izluči 50-85% amoksicilina 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 amoksicilina, ali ne odgađa izlučivanje klavulanske kiseline putem bubrega (vidjeti dio 4.5).

Dob

Poluvrijeme eliminacije amoksicilina 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

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična (E460)
natrijev škroboglikolat, vrste A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete:

titanijev dioksid (E171)
hipromeloza (E464)
propilenglikol (E1520)
talk (E553b)
etilceluloza (E462)

6.2 Inkompatibilitosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Strip i blister

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Strip (Al/Al): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 ili 500 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Blister (OPA/Al/PVC-Al): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 ili 500 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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-313349759

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21.07.2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 04.01.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24.03.2025.

H A L M E D
08 - 04 - 2025
ODOBRENO