

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Betaklav 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml prášek pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pět ml suspenze obsahuje 400 mg amoxicilinu (jako trihydrát amoxicilinu) a 57 mg kyseliny klavulanové (jako kalium-klavulanát).

Jeden ml suspenze obsahuje 80 mg amoxicilinu (jako trihydrát amoxicilinu) a 11,4 mg kyseliny klavulanové (jako kalium-klavulanát).

Pomocné látky se známým účinkem:

Pět ml suspenze obsahuje 12,5 mg aspartamu (E951). Jeden ml suspenze obsahuje 2,5 mg aspartamu (E951).

Pět ml suspenze obsahuje 12,307 mg draslíku. Jeden ml suspenze obsahuje 2,461 mg draslíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi

Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Betaklav je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých a dětí (viz body 4.2, 4.4 a 5.1):

- Akutní bakteriální sinusitida (vhodným způsobem diagnostikovaná)
- Akutní zánět středního ucha
- Akutní exacerbace chronické bronchitidy (vhodným způsobem diagnostikovaná)
- Komunitně získaná pneumonie
- Cystitida
- Pyelonefritida
- Infekce kůže a měkkých tkání, zejména celulitida, pokousání zvířaty, závažný dentální absces se šířící se celulitidou
- Infekce kostí a kloubů, zejména osteomyelitida.

Je třeba vzít v úvahu oficiální směrnice pro vhodné používání antibiotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávky jsou vyjádřeny poměrem obsahu amoxicilinu/kyseliny klavulanové, s výjimkou případů, kdy jsou dávky uváděny na základě obsahu individuální složky.

Při určování dávky přípravku Betaklav, která se volí k léčbě individuální infekce, je nutno vzít v úvahu:

- předpokládané patogeny a jejich pravděpodobnou citlivost k antibiotiku (viz bod 4.4)
- závažnost a místo infekce
- věk, tělesnou hmotnost a renální funkce pacienta, jak je uvedeno níže.

Podle potřeby je možno zvážit použití alternativních typů přípravku Betaklav (např. přípravků s vyšším obsahem amoxicilinu a/nebo s rozdílným poměrem amoxicilinu a kyseliny klavulanové) (viz body 4.4 a 5.1).

Při doporučeném dávkování uvedeném níže poskytuje tato formulace přípravku Betaklav při podávání dětem s tělesnou hmotností < 40 kg maximální denní dávku 1 000–2 800 mg amoxicilinu/143–400 mg kyseliny klavulanové.

Pokud je třeba podat vyšší denní dávku amoxicilinu, doporučuje se použít jiný přípravek obsahující amoxicilin/kyselinu klavulanovou a vyhnout se tak podání zbytečně vysokých denních dávek kyseliny klavulanové (viz body 4.4 a 5.1).

Délka léčby závisí na odpovědi pacienta. Některé infekce (např. osteomyelitida) vyžadují delší dobu léčby. Léčba nemá trvat déle než 14 dní bez dalšího přehodnocení (ohledně dlouhodobé léčby viz bod 4.4).

Dospělým a dětem s tělesnou hmotností ≥ 40 kg má být přípravek Betaklav podáván v lékové formě určené pro dospělé.

Pediatrická populace

Děti s tělesnou hmotností < 40 kg

Děti mohou být léčeny přípravkem Betaklav ve formě tablet nebo suspenze.

Doporučené dávkování:

- Nižší dávka: 25 mg/3,6 mg/kg/den až 45 mg/6,4 mg/kg/den užívané ve dvou oddělených dávkách;
- Vyšší dávka: 15 mg/6,4 mg/kg/den až 70 mg/10 mg/kg/den užívané ve dvou oddělených dávkách může být zváženo k léčbě některých infekcí (jako např. otitis media, sinusitida a infekce dolních cest dýchacích).

Tělesná hmotnost (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/den. Dávka v ml podávaná každých 12 hodin.	45 mg/6,4 mg/kg/den. Dávka v ml podávaná každých 12 hodin.	70 mg/10 mg/kg/den. Dávka v ml podávaná každých 12 hodin.	Tělesná hmotnost (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/den. Dávka v ml podávaná každých 12 hodin.	45 mg/6,4 mg/kg/den. Dávka v ml podávaná každých 12 hodin.	70 mg/10 mg/kg/den. Dávka v ml podávaná každých 12 hodin.
4,0	0,6	1,2	ND	22,0	3,4	6,2	9,6
5,0	0,8	1,4	ND	23,0	3,6	6,6	10,2
6,0	1,0	1,8	ND	24,0	3,8	6,8	10,6
7,0	1,2	2,0	ND	25,0	4,0	7,0	11,0
8,0	1,4	2,4	ND	26,0	4,2	7,4	11,4
9,0	1,4	2,6	ND	27,0	4,2	7,6	11,8
10,0	1,6	2,8	ND	28,0	4,4	8,0	12,4
11,0	1,8	3,2	ND	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

ND - není doporučeno.

Nejsou dostupné žádné údaje o dávkování přípravku Betaklav s poměrem léčivých látek 7:1 vyšším než 45 mg/6,4 mg/kg za den u dětí mladších než 2 roky.

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání přípravku Betaklav s poměrem léčivých látek 7:1 dětem mladším než 2 měsíce. Pro tuto věkovou skupinu tedy nelze určit doporučené dávkování. Alternativní perorální lékové formy přípravku Betaklav by měly být zváženy tak, aby poskytovaly praktické doporučené dávkování.

Děti mohou být léčeny přípravkem Betaklav ve formě tablet nebo suspenze. Dětem ve věku 6 let a mladším má být přípravek Betaklav podáván nejlépe ve formě suspenze.

Dávku (ml), která má být pacientovi podaná dvakrát denně, lze také vypočítat pomocí následujícího vzorce:

Dávka (ml) podaná dvakrát denně	=	Doporučená dávka amoxicilinu* (mg/kg/den) × tělesná hmotnost (kg)
		Rekonstituovaná suspenze amoxicilinu* (mg/ml) × 2 (rozdělené dávky)

* Pro tento výpočet se vyžaduje pouze zohlednění složky amoxicilinu.

Například:

$$\frac{\text{Dávka (ml) podaná dvakrát denně}}{\text{Dávka (ml) podaná dvakrát denně}} = \frac{25 \text{ (mg/kg/den)} \times 14 \text{ (kg)}}{80 \text{ (mg/ml)} \times 2 \text{ (rozdělené dávky)}}$$

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

$$\frac{\text{Dávka (ml) podaná dvakrát denně}}{\text{Dávka (ml) podaná dvakrát denně}} = \underline{2,2 \text{ ml}}$$

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování. Starší pacienti mají být léčeni lékovou formou přípravku Betaklav, která je určena pro dospělé.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu (CrCl) více než 30 ml/min. není úprava dávky nutná.

U pacientů s clearance kreatininu méně než 30 ml/min se podávání přípravku Betaklav s poměrem amoxicilinu a kyseliny klavulanové 7:1 nedoporučuje, protože nejsou k dispozici žádné údaje o doporučeném dávkování.

Porucha funkce jater

Přípravek je třeba podávat s opatrností a sledovat v pravidelných intervalech jaterní funkce (viz body 4.3 a 4.4).

Způsob podání

Přípravek Betaklav je určen pro perorální podání.

Doporučuje se užívat přípravek na začátku jídla, aby se minimalizovala potenciální gastrointestinální nesnášenlivost.

Léčba může být zahájena parenterálním podáním dle souhrnu údajů o přípravku pro i.v. lékovou formu a dále je možno pokračovat v podávání perorálního přípravku.

Protřeptejte lahvičku, aby byl práškový obsah volně sypký, přidejte příslušný objem vody, obraťte dnem vzhůru a protřeptejte.

Před odebráním každé dávky vždy protřeptejte (viz bod 6.6).

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky, na peniciliny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná okamžitá hypersenzitivní reakce (např. anafylaxe) na jiná beta-laktamová antibiotika (např. cefalosporin, karbapenem nebo monobaktam) v anamnéze.

Žloutenka/porucha funkce jater v anamnéze vzniklé v souvislosti s užitím amoxicilinu/kyseliny klavulanové (viz bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby amoxicilinem/kyselinou klavulanovou je nutné získat podrobnou anamnézu zejména s ohledem na předchozí hypersenzitivní reakce na penicilinová, cefalosporinová antibiotika nebo další beta-laktamová antibiotika (viz body 4.3 a 4.8).

U pacientů léčených peniciliny byly hlášeny závažné a příležitostně fatální hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktoidních reakcí a závažných kožních nežádoucích účinků). Hypersenzitivní reakce mohou také progredovat do Kounisova syndromu, závažné alergické reakce, která může vést k infarktu myokardu (viz bod 4.8). Uvedené reakce se vyskytují spíše u osob, které udávají hypersenzitivitu na penicilin nebo trpí atopickým ekzémem. Dojde-li k alergické reakci, musí se léčba amoxicilinem/kyselinou klavulanovou ihned přerušit a zahájí se vhodná alternativní léčba.

Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky (DIES) byl hlášen hlavně u dětí léčených amoxicilinem/klavulanátem (viz bod 4.8). DIES je alergická reakce, jejímž hlavním příznakem je prodloužené zvracení (1–4 hodiny po užití léčivého přípravku) při absenci alergických kožních nebo respiračních příznaků. Mezi další příznaky může patřit bolest břicha, průjem, hypotenze nebo leukocytóza s neutrofilii. Vyskytly se závažné případy včetně progresu do šoku.

V případě, že je prokázáno, že je infekce způsobena organismy citlivými na amoxicilin, má být v souladu s oficiálními směrnici zvaženo převedení pacienta z léčby amoxicilinem/kyselinou klavulanovou na samotný amoxicilin.

Tuto formulaci přípravku Betaklav není vhodné podávat v případech, kdy existuje vysoké riziko, že předpokládané patogeny jsou rezistentní k beta-laktamovým antibiotikům, přičemž snížená citlivost či rezistence není zprostředkována beta-laktamázi vnímavými k inhibici kyselinou klavulanovou. Tento typ přípravku nemá být užíván k léčbě infekcí způsobených penicilin-rezistentním *S. pneumoniae*.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů užívajících vysoké dávky se mohou objevit křeče (viz 4.8).

Amoxicilin/kyselina klavulanová nemá být podáván pacientům s podezřením na infekční mononukleózu, neboť po léčbě amoxicilinem byly u těchto pacientů pozorovány morbiliformní vyrážky.

Souběžné užívání alopurinolu při léčbě amoxicilinem může zvýšit pravděpodobnost výskytu alergické reakce.

Dlouhodobé podávání může někdy vést k pomnožení necitlivých mikroorganismů.

Na začátku léčby se může objevit generalizovaný erytém s výskytem pustul doprovázený horečnatým stavem, což může být symptom akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.8). Pokud se objeví tato reakce, je třeba ukončit léčbu přípravkem Betaklav a další podávání amoxicilinu je kontraindikováno.

U pacientů s poruchou funkce jater mají být přípravky s obsahem amoxicilinu/kyseliny klavulanové užívány s opatrností (viz body 4.2, 4.3 a 4.8).

Jaterní příhody byly hlášeny zejména u mužů a starších pacientů a mohou být spojeny s dlouhodobou léčbou. U dětí byly tyto příhody hlášeny velmi vzácně. V celé populaci pacientů se známky a příznaky obvykle objevují v průběhu léčby nebo krátce po skončení léčby, ale v některých případech se mohou objevit až za několik týdnů po skončení léčby. Obvykle bývají reverzibilní. Jaterní příhody mohou být těžké a ve velmi vzácných případech byla hlášena i úmrtí. K tomu docházelo téměř vždy u pacientů se souběžným těžkým onemocněním nebo při souběžném užívání léčiv se známými potenciálními nežádoucími účinky na jaterní funkce (viz bod 4.8).

Kolitida vznikající v souvislosti s léčbou antibiotiky byla hlášena téměř u všech antibiotik, včetně amoxicilinu a její závažnost může být lehká až život ohrožující (viz bod 4.8). Tuto diagnózu je tedy třeba mít na paměti u pacientů, u kterých se v průběhu léčby nebo po léčbě antibiotiky objeví průjem. Pokud se objeví kolitida vznikající v souvislosti s léčbou antibiotiky, léčba přípravkem Betaklav musí být okamžitě přerušena, je nutno vyhledat lékaře a musí být zahájena vhodná léčba. Podávání léčiv snižujících peristaltiku je v této situaci kontraindikováno.

Během dlouhodobé léčby se doporučuje sledovat pravidelně systémové funkce orgánů, včetně renálních, jaterních a krvetvorných funkcí.

U pacientů léčených amoxicilinem/kyselinou klavulanovou bylo ojediněle hlášeno prodloužení protrombinového času. Užívá-li pacient souběžně antikoagulantia, je třeba jej pečlivě sledovat. Úprava dávkování perorálních antikoagulantů může být nezbytná k udržení požadované úrovně antikoagulačního účinku (viz body 4.5 a 4.8).

U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné upravit dávku podle stupně poruchy (viz bod 4.2).

U pacientů se sníženou diurézou byla velmi vzácně zaznamenána krystalurie (včetně akutního poškození ledvin), a to zejména při parenterální léčbě. Při podávání vysokých dávek amoxicilinu je vhodné udržovat dostatečný příjem a výdej tekutin, aby se předešlo možné amoxicilinové krystalurii. U pacientů se zavedeným močovým katetrem je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (viz body 4.8 a 4.9).

Při určování přítomnosti glukosy v moči v průběhu léčby amoxicilinem mají být používány enzymatické metody stanovení glukosové oxidázy, protože při použití jiných než enzymatických metod může dojít k falešně pozitivním výsledkům.

Přítomnost kyseliny klavulanové v přípravku Betaklav může vést k nespecifické vazbě IgG a albuminu na membránu erytrocytů vedoucí k falešně pozitivitě Coombsova testu.

Byly hlášeny případy positivity testů za použití Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testů u pacientů užívajících amoxicilin/kyselinu klavulanovou, přičemž následně bylo zjištěno, že tito pacienti neměli infekci způsobenou *Aspergillum*. Byly hlášeny zkřížené reakce mezi non-*Aspergillovými* polysacharidy a polyfuranózy a Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testem. Z tohoto důvodu je třeba pozitivní výsledky těchto testů u pacientů užívajících amoxicilin/kyselinu klavulanovou posuzovat s opatrností a je třeba je potvrdit dalšími diagnostickými metodami.

Aspartam

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,5 mg aspartamu v 1 ml suspenze. Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Ten může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií (PKU), což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

Draslík

15,8 ml suspenze obsahuje 1 mmol (39 mg) draslíku. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Perorální antikoagulancia

Perorální antikoagulancia a penicilinová antibiotika jsou široce užívána v klinické praxi, aniž by byly hlášeny interakce. V odborné literatuře však nicméně byly popsány případy zvýšeného mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů dlouhodobě užívajících acenokumarol nebo warfarin a zároveň užívajících amoxicilin. Pokud je souběžné užívání nezbytné, musí být při souběžném podávání nebo po ukončení léčby amoxicilinem pečlivě monitorován protrombinový čas nebo mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Dále může být nezbytná úprava dávek perorálních antikoagulancií (viz body 4.4 a 4.8).

Methotrexát

Peniciliny mohou snižovat vylučování methotrexátu, což může vést k potenciálnímu zvýšení jeho toxicity.

Probenecid

Souběžné podávání probenecidu se nedoporučuje. Probenecid snižuje renální tubulární sekreci amoxicilinu. Souběžné užití probenecidu může vést ke zvýšeným a přetrvávajícím krevním hladinám amoxicilinu, nikoliv však kyseliny klavulanové.

Mofetil-mykofenolát

U pacientů užívajících mofetil-mykofenolát byl při souběžném podávání s perorálním amoxicilinem v kombinaci s kyselinou klavulanovou hlášen přibližně 50% pokles koncentrace aktivního metabolitu kyseliny mykofenolové (MPA) před další dávkou. Změna koncentrace před další dávkou nemusí přesně odrážet změny v celkové expozici MPA. Změna dávkování mofetil-mykofenolátu by obvykle neměla být nutná, pokud nedojde ke klinicky prokázané dysfunkci štěpu. V době léčby touto kombinací a krátce po ukončení léčby antibiotikem, je třeba provádět pečlivé klinické monitorování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Omezené údaje týkající se použití amoxicilinu/kyseliny klavulanové v době těhotenství u člověka nenaznačují zvýšené riziko vrozených malformací. Studie u žen s předčasnou rupturou vaku blanu plodu ukázala, že může být souvislost mezi profylaktickým podáváním amoxicilinu/kyseliny klavulanové a zvýšeným rizikem nekrotizující enterokolitidy novorozenců. Přípravek nemá být podáván v těhotenství, pokud to lékař nepovažuje za naprosto nezbytné.

Kojení

Obě léčivé látky jsou vylučovány do mateřského mléka (není známo, zda má kyselina klavulanová nějaké účinky na kojence). Důsledkem může být výskyt průjmu a mykotických infekcí sliznic u kojenců, což může vést k nutnosti přerušit kojení.

V úvahu je třeba vzít možnost rizika senzibilizace.

Amoxicilin/kyselina klavulanová mohou být užívány v době kojení pouze po zvážení poměru rizika a prospěchu ošetřujícím lékařem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Mohou se však objevit nežádoucí účinky (např. alergické reakce, závrať, křeče), které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou průjem, nauzea a zvracení.

Nežádoucí účinky přípravku Betaklav zaznamenané v průběhu klinických studií a po uvedení přípravku na trh seřazené podle MedDRA systémově-organové klasifikace jsou uvedeny níže.

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Časté	Kožní a slizniční kandidóza
Není známo	Přerůstání necitlivých organismů
Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné	Reverzibilní leukopenie (včetně neutropenie) Trombocytopenie
Není známo	Reverzibilní agranulocytóza Hemolytická anémie Prodloužení krvácení a protrombinového času ¹
Poruchy imunitního systému ⁸	
Není známo	Angioneurotický edém Anafylaxe Syndrom podobný sérové nemoci Hypersenzitivní vaskulitida
Poruchy nervového systému	
Méně časté	Závrať Bolest hlavy
Není známo	Reverzibilní hyperaktivita Křeče ¹ Aseptická meningitida
Srdeční poruchy	
Není známo	Kounisův syndrom
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Průjem Nauzea ² Zvracení
Méně časté	Poruchy trávení
Není známo	Kolitida spojená s léčbou antibiotiky ³ Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky Akutní pankreatitida Černé zbarvení jazyka, který se zdá být ochlupený

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
	Změna zbarvení zubů ⁹
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté	Zvýšení AST a/nebo ALT ⁴
Není známo	Hepatitida ⁵ Cholestatická žloutenka ⁵
Poruchy kůže a podkožní tkáně ⁶	
Méně časté	Kožní vyrážka Svědění Kopřivka
Vzácné	Erytema multiforme
Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza Bulózní exfoliativní dermatitida Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) ¹ Léková reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS) Symetrický léky navozený intertriginózní a flexurální exantém (SDRIFE) (tzv. baboon syndrom) Lineární IgA bulózní dermatóza
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Intersticiální nefritida Krystalurie (včetně akutního poškození ledvin) ⁸
¹ Viz bod 4.4 ² Nausea se objevuje častěji při vyšších perorálních dávkách. Pokud se objeví gastrointestinální reakce, je možno je zmírnit užíváním přípravku Betaklav těsně před jídlem. ³ Včetně pseudomembranózní kolitidy a hemoragické kolitidy (viz bod 4.4). ⁴ U pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky bylo zaznamenáno mírné zvýšení AST a/nebo ALT, význam tohoto nálezu však není znám. ⁵ Tyto nežádoucí účinky byly zaznamenány u dalších penicilinů a cefalosporinů (viz bod 4.4). ⁶ Dojde-li k výskytu hypersenzitivní kožní reakce, musí se léčba přerušit (viz bod 4.4). ⁷ Viz bod 4.9 ⁸ Viz body 4.3 a 4.4 ⁹ Povrchová změna zbarvení zubů byla u dětí hlášena velmi vzácně. K prevenci vzniku změn zbarvení zubů napomáhá pečlivá zubní hygiena a již vzniklé změny se dají odstranit čištěním zubů.	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Byly hlášeny případy vzniku precipitátů v močovém katetru, zejména po intravenózním podání vysokých dávek. U pacientů se zavedeným močovým katetrem je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (viz bod 4.4). Mohou se objevit gastrointestinální příznaky a poruchy vodní a elektrolytové rovnováhy. Byla zaznamenána krystalurie amoxicilinu způsobující v některých případech až renální

selhání (viz bod 4.4). U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů užívajících vysoké dávky se mohou objevit křeče.

Léčba intoxikace

Gastrointestinální příznaky se léčí symptomaticky s důrazem na vodní a elektrolytovou rovnováhu. Amoxicilin/kyselina klavulanová mohou být odstraněny z oběhu hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, Kombinace penicilinů, včetně inhibitorů beta-laktamáz, ATC kód: J01CR02.

Mechanismus účinku

Amoxicilin je polosyntetický penicilin (beta-laktamové antibiotikum) inhibující jeden nebo více enzymů (často označovaných jako proteiny vážící penicilin, PBPs) účastnících se biosyntetické tvorby bakteriálního peptidoglykanu, který je nedílnou strukturální součástí bakteriální buněčné stěny. Inhibice syntézy peptidoglykanu vede k oslabení buněčné stěny, obvykle následované buněčným rozpadem a bakteriální smrtí.

Amoxicilin je náchylný k degradaci pomocí beta-laktamáz produkovanými rezistentními bakteriemi a z tohoto důvodu spektrum aktivity samotného amoxicilinu neobsahuje organismy produkující tyto enzymy.

Kyselina klavulanová má beta-laktamovou strukturu podobnou penicilinům. Inaktivuje některé beta-laktamázy a tím zabraňuje inaktivaci amoxicilinu. Samotná kyselina klavulanová nevykazuje klinicky využitelný antibakteriální účinek.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Čas nad minimální inhibiční koncentrací (T>MIC) je považován za nejdůležitější parametr účinnosti amoxicilinu.

Mechanismy rezistence

Dvěma hlavními mechanismy rezistence na amoxicilin/kyselinu klavulanovou jsou:

- Inaktivace bakteriálními beta-laktamázy, které nejsou inhibovány kyselinou klavulanovou, včetně tříd B, C a D.
- Změny v proteinech vážících penicilin vedoucí ke snížení afinity antibiotika k cílové buňce.

Neprůchodnost bakteriální stěnou nebo mechanismus efluxní pumpy jsou mechanismy, které mohou způsobit nebo se podílet na bakteriální rezistenci, zejména u gramnegativních bakterií.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Minimální inhibiční koncentrace (MIC) stanovené Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) jsou uvedeny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (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).

Prevalence rezistence se může u jednotlivých druhů lišit místně i časově. Informace o lokální rezistenci je proto žádoucí, zejména při léčbě závažných infekcí. Podle potřeby může být nutné vyžádat si doporučení experta v případech, kdy místní prevalence rezistence je taková, že použití léčiva je při nejmenším u některých typů infekcí sporné.

<u>Obvykle citlivé druhy</u>
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u>

<p><i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na methicilin)[£] Koaguláza-negativní stafylokoky (citlivé na methicilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> a další beta-hemolytické streptokoky Skupina <i>Streptococcus viridans</i> <u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaerobní mikroorganismy</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Druhy, u kterých může být získaná rezistence problémem</u></p>
<p><u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecium</i> [§] <u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Přirozeně rezistentní organismy</u></p>
<p><u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</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>Další mikroorganismy</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Přirozená střední citlivost v nepřítomnosti získaných mechanismů rezistence. £ Všechny stafylokoky rezistentní na methicilin jsou rezistentní na amoxicilin/kyselinu klavulanovou. ¹ Infekce způsobené <i>Streptococcus pneumoniae</i>, rezistentním na penicilin nemají být léčeny touto prezentací amoxicilinu/kyseliny klavulanové (viz body 4.2 a 4.4). ² V některých zemích EU byly hlášeny kmeny se sníženou citlivostí, a to s frekvencí vyšší než 10 %.</p>

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Amoxicilin a kyselina klavulanová jsou při fyziologickém pH zcela rozpustné ve vodě. Obě složky se po perorálním podání rychle a dobře vstřebávají. Optimální absorpce amoxicilinu/kyseliny klavulanové je dosaženo při užívání přípravku na začátku jídla. Po perorálním podání je biologická dostupnost amoxicilinu a kyseliny klavulanové přibližně 70%. Plazmatické profily obou složek jsou podobné a čas k dosažení nejvyšších plazmatických koncentrací (T_{max}) je v obou případech přibližně 1 hodina.

Výsledky farmakokinetické studie, kdy byly zdravým dobrovolníkům nalačno podáván amoxicilin/kyselina klavulanová (tablety 875 mg/125 mg dvakrát denně), jsou shrnuty v následující tabulce.

Průměrné (\pm SD) hodnoty farmakokinetických parametrů					
Podaná léčivá látka/léčivé látky	Dávka	C_{max}	T_{max} *	AUC (0–24 h)	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoxicilin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0–2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Kyselina klavulanová					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0–2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
AMX – amoxicilin, CA – kyselina klavulanová					
* Medián (rozmezí)					

Sérové koncentrace amoxicilinu a kyseliny klavulanové dosažené po podání amoxicilinu/kyseliny klavulanové jsou srovnatelné s koncentracemi, které nacházíme po perorálním podání ekvivalentního množství samotného amoxicilinu a kyseliny klavulanové.

Distribuce

Asi 25 % celkového plazmatického množství kyseliny klavulanové a 18 % celkového plazmatického množství amoxicilinu se váže na bílkoviny. Zjevný distribuční objem je přibližně 0,3–0,4 l/kg pro amoxicilin a přibližně 0,2 l/kg pro kyselinu klavulanovou.

Po intravenózním podání byly amoxicilin i kyselina klavulanová nalezeny ve žlučníku, abdominální tkáni, kůži, tuku, svalovině, synoviální a peritoneální tekutině, žluči a hnisu. Amoxicilin není dostatečně distribuován do cerebrospinální tekutiny.

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána významná tkáňová retence metabolitů žádné z léčivých látek. Amoxicilin, podobně jako další peniciliny, může být detekován v mateřském mléce. Stopová množství kyseliny klavulanové mohou být též nalezena v mateřském mléce (viz bod 4.6).

Amoxicilin i kyselina klavulanová procházejí placentární bariérou (viz bod 4.6).

Biotransformace

Amoxicilin je částečně vylučován močí ve formě neaktivní kyseliny penicilinové a to v množství odpovídajícím 10–25 % podané počáteční dávky. Kyselina klavulanová se u člověka intenzivně metabolizuje a vylučuje se močí, stolicí a ve formě kysličníku uhličitého vylučovaného plicní ventilací.

Eliminace

Amoxicilin se vylučuje převážně ledvinami, zatímco kyselina klavulanová se vylučuje ledvinami i mimoledvinou cestou.

Amoxicilin/kyselina klavulanová má u zdravých osob průměrný eliminační poločas přibližně 1 hodinu a průměrnou celkovou clearance přibližně 25 l/hodinu. Asi 60–70 % amoxicilinu a asi 40–65 % kyseliny klavulanové se vyloučí v nezměněné formě močí během prvních 6 hodin po podání jedné tablety

amoxicilin/kyselina klavulanová 250 mg/125 mg nebo 500 mg/125 mg. Na základě různých studií činilo ledvinné vylučování v průběhu 24 hodin 50–85 % pro amoxicilin a 27–60 % pro kyselinu klavulanovou. V případě kyseliny klavulanové je největší podíl léčiva vyloučen v průběhu prvních 2 hodin po podání.

Souběžné podání probenecidu prodlužuje vylučování amoxicilinu, ale neprodlužuje renální vylučování kyseliny klavulanové (viz bod 4.5).

Věk

Eliminační poločas amoxicilinu je u dětí ve věku od přibližně 3 měsíců do 2 let podobný a srovnatelný s eliminačním poločasem zaznamenaným u starších dětí a dospělých. U velmi malých dětí (včetně nedonošených novorozenců) by v prvním týdnu života neměl interval podávání překročit dvě dávky denně vzhledem k nezralosti renální cesty vylučování. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je větší pravděpodobnost snížené renální funkce, je třeba určovat dávku s opatrností a může být užitečné sledovat renální funkce.

Pohlaví

Při perorálním podávání amoxicilinu/kyseliny klavulanové zdravým mužům a ženám nemělo pohlaví významný vliv na farmakokinetiku amoxicilinu ani kyseliny klavulanové.

Porucha funkce ledvin

Celková sérová clearance amoxicilinu/kyseliny klavulanové se snižuje proporcionálně se snižující se renální funkcí. Snížení clearance je významnější u amoxicilinu než u kyseliny klavulanové, neboť amoxicilin je vylučován ledvinami ve větší míře. Dávkování při poruše funkce ledvin je tedy třeba upravit tak, aby se zabránilo nepřiměřené akumulaci amoxicilinu a přitom byly udrženy adekvátní hladiny kyseliny klavulanové (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Pacienti s poruchou jaterních funkcí musí být léčeni s opatrností a jaterní funkce mají být monitorovány v pravidelných intervalech.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie toxicity po opakovaném podávání amoxicilinu/kyseliny klavulanové psům prokázala žaludeční podráždění a zvracení a změnu barvy jazyka.

Studie kancerogenity nebyly s přípravkem Betaklav ani s jeho složkami prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Oxid křemičitý (E551)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Aspartam (E951)
Kyselina jantarová (E363)
Xanthanová klovatina (E415)
Hypromelosa (E464)
Malinové aroma
Pomerančové aroma
Karamel

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Před rekonstitucí: 3 roky

Po rekonstituci: Po rekonstituci má být přípravek spotřebován do 7 dnů. Uchovávejte v chladničce (2–8 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s rýskou pro rekonstituci, polypropylenové CRC víčko: 6 g, 12 g, 14 g nebo 20 g prášku pro rekonstituci 30 ml, 60 ml, 70 ml nebo 100 ml perorální suspenze, v krabičce. Balení jsou dodávána s 5 ml polystyrenovou perorální stříkačkou se stupnicí od 0,5 ml do 5 ml s dílkou po 0,5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím zkontrolujte, zda je víčko neporušené. Protřeptejte lahvičku, aby se prášek uvolnil.

Přidejte odpovídající objem pitné vody (viz níže). Otočte lahvičku dnem vzhůru a důkladně protřeptejte.

Síla	Velikost balení (ml)	Objem vody, který je třeba přidat k rekonstituci přípravku (ml)
400 mg/57 mg v 5 ml	30	25
	60	56
	70	61
	100	87

Alternativně, zatřeptejte lahvičkou, aby se prášek uvolnil, poté naplňte lahvičku pitnou vodou těsně pod rýsku k plnění, lahvičku zavřete a důkladně protřeptejte. Poté přidejte pitnou vodu přesně po rýsku k plnění a znovu dobře protřeptejte.

Protřeptejte lahvičku před každým použitím.

Perorální suspenze je bílá až téměř bílá s ovocnou aromatickou vůní.

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

15/378/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 8. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 12. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 10. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.gov.cz).