КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бетаклав 400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия
Betaklav 400 mg/57 mg/5 ml powder for oral suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 ml от суспензията съдържа 400 mg амоксицилин (като амоксицилин трихидрат *(amoxicillin trihydrate)*) и 57 mg клавуланова киселина (като калиев клавуланат *(potassium clavulanate)*).
1 ml от суспензията съдържа 80 mg амоксицилин (като амоксицилин трихидрат *(amoxicillin trihydrate)*) и 11,4 mg клавуланова киселина (като калиев клавуланат *(potassium clavulanate)*).

Помощно вещество (а) с известно действие:
5 ml от суспензията съдържат 12,5 mg аспартам (E951). 1 ml от суспензията съдържа 2,5 mg аспартам (E951).
5 ml от суспензията съдържат 12,307 mg калий. 1 ml от суспензията съдържа 2,461 mg калий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия

Бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бетаклав е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1):
- остър бактериален синуит (адекватно диагностициран)
- остър отит на средното ухо
- остри екзацербации на хроничен бронхит (адекватно диагностициран)
- пневмония, придобита в обществото
- цистит
- пиелонефрит
- инфекции на кожата и меките тъкани, по-специално целулит, ухапвания от животни, тежък абсцес на зъбите с разпространяващ се целулит
- инфекции на костите и ставите, по-специално остеомиелит.

Трябва да се обърне внимание на официалните указания за правилна употреба на антибактериалните средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировките са представени съобразно съдържанието на амоксицилин/клавуланова киселина, с изключение на случаите, когато дозите са дадени по отношение на отделната съставка.

За избора на дозата на Бетаклав за лечение на отделната инфекция трябва да се имат предвид:
- очакваните патогени и вероятната им чувствителност към антибактериалните средства (вж. точка 4.4)

- тежестта и мястото на инфекцията
- възрастта, телесното тегло и бъбречната функция на пациента, както е показано по-долу.

Употребата на алтернативни форми на Бетаклав (например такива, осигуряващи по-високи дози на амоксицилин и/или различни съотношения на амоксицилин към клавуланова киселина) трябва да се има предвид, според необходимостта (вж. точки 4.4 и 5.1).

За деца < 40 kg тази форма на Бетаклав осигурява максимална дневна доза от 1000-2800 mg амоксицилин /143-400 mg клавуланова киселина, когато се прилага, както се препоръчва по-долу.

Ако се счита, че е необходима по-висока дневна доза на амоксицилин, препоръчва се използването на друго лекарство, съдържащо амоксицилин/ клавуланова киселина, за да се избегне прилагането на ненужно високи дневни дози на клавулановата киселина (вж. точки 4.4 и 5.1).

Продължителността на лечението се определя от повлияването на пациента. Някои инфекции (например остеомиелит) изискват по-голяма продължителност на лечението. Лечението не трябва да продължава повече от 14 дни без повторен преглед (вж. точка 4.4 относно продължителна терапия).

Възрастни и деца над ≥ 40 kg трябва да бъдат лекувани с Бетаклав формата за възрастни.

Педиатрична популация
Деца < 40 kg

Децата могат да се лекуват с Бетаклав таблетки и суспензии.
Препоръчителни дози
- Ниска доза: 25 mg/3,6 mg/kg/ден до 45 mg/6,4 mg/kg/ден в две разделени дози;
- Висока доза: 15 mg/6,4 mg/kg/ден до 70 mg/10 mg/kg/ден като две отделни дози може да се приложи при някои инфекции (като отит на средното ухо, синуит и инфекции на долните дихателни пътища).

Телесно тегло (kg)	**25 mg/3,6 mg/kg/ ден. Доза (мили-литри), която трябва да се прилага на 12 часа.**	**45 mg/6,4 mg/kg/ден. Доза (мили-литри), която трябва да се прилага на 12 часа.**	**70 mg/10 mg/kg/ден. Доза (мили-литри), която трябва да се прилага на 12 часа.**	**Телесно тегло (kg)**	**25 mg/3,6 mg/kg/ ден. Доза (мили-литри), която трябва да се прилага на 12 часа.**	**45 mg/6,4 mg/kg/ден. Доза (мили-литри), която трябва да се прилага на 12 часа.**	**70 mg/10 mg/kg/ден. Доза (мили-литри), която трябва да се прилага на 12 часа.**
4,0	0,6	1,2	НП	22,0	3,4	6,2	9,6
5,0	0,8	1,4	НП	23,0	3,6	6,6	10,2
6,0	1,0	1,8	НП	24,0	3,8	6,8	10,6
7,0	1,2	2,0	НП	25,0	4,0	7,0	11,0
8,0	1,4	2,4	НП	26,0	4,2	7,4	11,4
9,0	1,4	2,6	НП	27,0	4,2	7,6	11,8
10,0	1,6	2,8	НП	28,0	4,4	8,0	12,4
11,0	1,8	3,2	НП	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

НП- не се препоръчва.

Няма клинични данни за формата Бетаклав 7:1 относно дози, по-високи от 45 mg/6,4 mg на kg на ден при деца под 2 години.

Няма клинични данни за формата Бетаклав 7:1 при пациенти под 2-месечна възраст. Поради това, не могат да се дадат препоръки за дозиране при тази популация.
Трябва да се обмисли приложение на алтернативни перорални форми на Бетаклав за изпълнение на практическите препоръки за дозите.
Децата може да се лекуват с Бетаклав таблетки или суспензии. Деца на възраст 6 години и по-малко, за предпочитане трябва да се лекуват с Бетаклав суспензия.

Дозата (милилитри), която да се прилага на пациентите два пъти дневно, може също да се изчисли с помощта на следната формула:

Дозата (милилитри), прилагана два пъти дневно	=	Препоръчителна доза амоксицилин* (mg/kg/ден) x тегло (kg)
		Реконституиран амоксицилин* в суспензия (mg/ml) x 2 (разделени дози)

* За изчислението е необходимо да се вземе предвид само амоксицилиновият компонент.

Например дете с тегло 14 kg, лекувано с приложение на 25 mg/3,6 mg/kg/ден:

$$\textit{Доза (милилитри) прилагана два пъти дневно} = \frac{\textit{25 (mg/kg/ден) x 14 (kg)}}{\textit{80 (mg/ml) x 2 (разделени дози)}}$$

$$\textit{Доза (милилитри) прилагана два пъти дневно} = \frac{\textit{350 (mg)}}{\textit{160 (mg/ml)}}$$

$$\textit{Доза (милилитри) прилагана два пъти дневно} = \textit{2,2 ml}$$

Старческа възраст
Не се налага корекция на дозата. Пациентите в старческа възраст трябва да се лекуват с лекарствени форми на Бетаклав, предназначени за възрастни.

Бъбречно увреждане
Не се налага корекция на дозата при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) по-висок от 30 ml/min.

При пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min, използването на Бетаклав формата със съотношение амоксицилин/ клавуланова киселина 7:1 не се препоръчва, тъй като няма препоръки за коригиране на дозата.

Чернодробно увреждане

Да се дозира внимателно и чернодробната функция да се проследява на равни интервали от време (вж. точки 4.3 и 4.4).

Начин на приложение
Бетаклав е за перорално приложение.
Да се приема в началото на храненето, за да се намали до минимум потенциалната гастроинтестинална непоносимост.
Лечението може да започне с парентерална лекарствена форма в съответствие с КХП на съответния продукт интравенозна форма и след това може да се премине към перорална форма.

Бутилката трябва да се разклати докато прахът вътре започне да се движи свободно, трябва да се прибави вода според указанията, да се обърне бутилката отново и да се разклати.
Бутилката трябва да се разклати преди приемане на всяка доза (вж. точка 6.6).

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към който и да е от пеницилините или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за тежка незабавна реакция на свръхчувствителност (например анафилаксия) към друг бета-лактамен продукт (например цефалоспорин, карбапенем или монобактам).

Анамнеза за жълтеница/чернодробно увреждане, дължащи се на амоксицилин/клавуланова киселина (вж. точка 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки

Преди започване на лечението с амоксицилин/клавуланова киселина, следва да се снеме внимателно анамнеза за предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини или други бета-лактамни продукти (вж. точки 4.3 и 4.8).

Сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (включително анафилактоидни и тежки кожни нежелани реакции) реакции са съобщавани при пациенти, лекувани с пеницилин. Възможно е също реакциите на свръхчувствителност да прогресират до синдром на Kounis – сериозна алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда (вж. точка 4.8). По-вероятно е тези реакции да се проявят при лица с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин или при атопични лица. При поява на алергична реакция, лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се преустанови и да се назначи подходяща алтернативна терапия.

Има съобщения за ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството (drug induced enterocolitis syndrome – DIES), главно при деца, при които се прилага амоксицилин/клавуланат (вж. точка 4.8). DIES е алергична реакция с водещ симптом продължително повръщане (1 – 4 часа след прием на лекарството) без алергични кожни или респираторни симптоми. Допълнителни симптоми могат да бъдат болка в корема, диария, хипотония или левкоцитоза с неутрофилия. Има тежки случаи, включително с прогресия до шок.

В случай че се докаже, че инфекцията се дължи на амоксицилин-чувствителни микроорганизми, би могло да се обсъди преминаване от амоксицилин/клавуланова киселина на амоксицилин в съответствие с официалните указания.

Употребата на тази форма на Бетаклав не е подходяща, когато е налице висок риск предполагаемите патогени да са с намалена чувствителност или с резистентност към бета-лактамни продукти, която не е медиирана от бета-лактамази, чувствителни на инхибиране от

клавуланова киселина. Тази форма не трябва да се използва за лечение на пеницилин-резистентни *S.pneumoniae.*

При пациенти с увредена бъбречна функция или при такива, приемащи високи дози, може да се развият гърчове (вж. точка 4.8).

Лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се избягва при съмнение за инфекциозна мононуклеоза, тъй като при това заболяване след приложение на амоксицилин е наблюдавана появата на морбилиформен обрив.

Едновременната употреба на алопуринол по време на лечението с амоксицилин може да увеличи вероятността за алергични реакции от страна на кожата.

Продължителната употреба понякога може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми.

При започване на лечението появата на силно зачервен генерализиран еритем, съпроводен от пустула, може да е симптом на остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (виж точка 4.8). Тази реакция налага спиране на лечението с Бетаклав и е противопоказание за последващо лечение с амоксицилин.

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се прилага внимателно при пациенти с данни за чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.8).

Събития от страна на черния дроб са съобщавани предимно при мъже и при пациенти в старческа възраст, и може да са свързани с продължително лечение. Тези събития са съобщавани много рядко при деца. При всички популации, признаците и симптомите обикновено се наблюдават по време на или малко след лечение, но в някои случаи може да не се изявят до няколко седмици след преустановяването на лечението. Тези събития обикновено са обратими. Чернодробните събития може да са тежки и в изключително редки случаи са докладвани смъртни случаи. Тези събития почти винаги са наблюдавани при пациенти със сериозно предхождащо заболяване или приемащи едновременно лекарства, за които е известно, че имат потенциал за чернодробни ефекти (вж. точка 4.8).

Колит, свързан с приложението на антибиотици, е съобщаван при почти всички антибактериални продукти, включително при амоксицилин и може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ (вж. точка 4.8). По тази причина, при пациенти с диария или след лечение с антибиотици, е важно да се има предвид тази диагноза. При развитие на колит, свързан с приложението на антибиотици, лечението с Бетаклав трябва да се преустанови незабавно, да се направи консултация с лекар и да се започне подходящо лечение. В тази ситуация са противопоказани продуктите, отслабващи перисталтиката.

По време на продължително лечение е препоръчително периодично да се оценяват органните и системни функции, включително бъбречната, чернодробната и хемопоетичната функция.

Съобщавани са редки случаи на удължаване на протромбиновото време при пациенти, лекувани с амоксицилин/клавуланова киселина.

При едновременно приложение с антикоагуланти се налага подходящо проследяване. Може да се наложи корекция на дозата на пероралните антикоагуланти за поддържане на желаното ниво на антикоагулация (вж. точки 4.5 и 4.8).

При пациенти с бъбречно увреждане дозата трябва да се коригира в зависимост от степента на увреждането (вж. точка 4.2).

При пациенти с намалено отделяне на урина много рядко е наблюдавана кристалурия (включително остро бъбречно увреждане), главно при парентерално лечение. По време на

прилагането на високи дози амоксицилин се препоръчва поддържането на адекватен прием на течности и отделяне на урината с цел да се намали възможността за амоксицилинова кристалурия. При пациенти с катетър в пикочния мехур трябва да се провежда редовен визуален контрол (вж. точки 4.8 и 4.9).

По време на лечението с амоксицилин трябва да се използват ензимните глюкозооксидазни методи при тестване за наличие на глюкоза в урината, тъй като при неензимните методи може да се стигне до фалшиво положителни резултати.

Наличието на клавуланова киселина в Бетаклав може да причини неспецифично свързване на IgG и албумина с мембраните на червените кръвни клетки, водещо до фалшиво положителен Coombs тест.

Има съобщения за положителни резултати от тестовете, използващи Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus EIA* тест при пациенти, получаващи амоксицилин/клавуланова киселина, за които след това е установено, че са свободни от инфекция с *Aspergillus*. Съобщавани са кръстосани реакции с не-*Aspergillus* полизахариди и полифуранози с Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA тест. Следователно положителните резултати от тестовете при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, трябва да бъдат интерпретирани внимателно и да се потвърдят чрез други диагностични методи.

Аспартам
Това лекарство съдържа 2,5 mg аспартам във всеки ml суспензия. Аспартамът е източник на фенилаланин. Може да Ви навреди, ако имате фенилкетонурия, рядко генетично заболяване, при което се натрупва фенилаланин, тъй като организмът не може да го отделя правилно.

Калий
15,8 ml от суспензията съдържат 1 mmol (39 mg) калий. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалена функция на бъбреците или при пациенти на диета с контролиран прием на калий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Перорални антикоагуланти
Пероралните антикоагуланти и пеницилиновите антибиотици са използвани широко в практиката без съобщения за взаимодействия. Въпреки това в литературата има описани случаи на повишено международно нормализирано отношение (INR) при пациенти на аценокумарол или варфарин и предписан курс с амоксицилин. При необходимост от едновременно приложение трябва внимателно да се проследяват протромбиновото време или международното нормализирано отношение при добавянето или спирането на амоксицилин. Освен това може да се наложи корекция на дозата на пероралните антикоагуланти (вж. точки 4.4 и 4.8).

Метотрексат
Пеницилините може да намалят екскрецията на метотрексат, причинявайки повишаване на токсичността.

Пробенецид
Едновременната употреба на пробенецид не се препоръчва. Пробенецид намалява бъбречната тубуларна секреция на амоксицилин. Едновременната употреба на пробенецид може да доведе до удължаване на наличието и повишаване на нивата на амоксицилин в кръвта, но не и на клавулановата киселина.

Микофенолат мофетил
При пациенти, получаващи микофенолат мофетил, е съобщено за намаляване на преддозовата концентрация на активния метаболит микофенолова киселина (МФК) с приблизително 50%, след започване на лечение с перорален амоксицилин плюс клавуланова киселина. Промяната на

преддозовото ниво може да не отразява точно промените в общата експозиция на МФК. Поради това промяна в дозата на микофенолат мофетил обикновено не е необходима при липса на клинични данни за нарушена функция на присадката. Въпреки това, трябва да се извършва внимателно клинично проследяване по време на лечението с комбинацията и малко след завършване на антибиотичната терапия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Изпитванията при животни не показват преки или непреки вредни въздействия върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Ограничени данни за употребата на амоксицилин/клавуланова киселина по време на бременност при хора не показват повишен риск от вродени малформации. При едно изпитване при жени с предтерминална преждевременна руптура на феталната мембрана е съобщено, че профилактичното лечение с амоксицилин/клавуланова киселина може да е свързано с повишен риск от некротизиращ ентероколит при новородени. Приложението на амоксицилин /клавуланова киселина по време на бременността трябва да се избягва, освен ако лекарят не прецени, че е жизнено необходимо.

Кърмене
Двете съставки се екскретират в кърмата (не са установени ефектите на клавулановата киселина върху кърмачето). Следователно са възможни диария и гъбична инфекция на лигавиците при кърмачето, което може да наложи преустановяване на кърменето. Трябва да се има предвид възможността за сенсибилизация.
Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва по време на кърмене само след преценка от лекуващия лекар на съотношението риск/полза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това може да се появят нежелани реакции (напр. алергични реакции, замайване, гърчове), които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са диария, гадене и повръщане. Нежеланите лекарствени реакции, получени от клинични изпитвания и от наблюдение след пускане на пазара с Бетаклав, категоризирани по системо-органен клас по MedDRA са изброени по-долу.

- Много чести (≥ 1/10)
- Чести (≥ 1/100 до < 1/10)
- Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)
- Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
- Много редки (< 1/10 000)
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Системно-органен клас	**Нежелани реакции**
Инфекции и инфестации	
Чести	Кандидоза на кожата и лигавиците
С неизвестна честота	Свръхрастеж на нечувствителни организми
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Обратима левкопения (включително неутропения)

Системно-органен клас	**Нежелани реакции**
	Тромбоцитопения
С неизвестна честота	Обратима агранулоцитоза Хемолитична анемия Удължаване на времето на кървене и на протромбиновото време[1]
Нарушения на имунната система[8]	
С неизвестна честота	Ангионевротичен оток Анафилаксия Синдром, подобен на серумна болест Хиперсензитивен васкулит
Нарушения на нервната система	
Нечести	Замаяност Главоболие
С неизвестна честота	Обратима хиперактивност Гърчове[1] Асептичен менингит
Сърдечни нарушения	
С неизвестна честота	Синдром на Kounis
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Диария Гадене[2] Повръщане
Нечести	Нарушено храносмилане
С неизвестна честота	Колит, свързан с приложението на антибиотици[3] Ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството Остър панкреатит Черен „космат език“ Оцветяване на зъбите[9]
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	Повишаване на AST и/или ALT[4]
С неизвестна честота	Хепатит[5] Холестатична жълтеница[5]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан[6]	
Нечести	Кожен обрив Пруритус Уртикария
Редки	Еритема мултиформе
С неизвестна честота	Синдром на Stevens-Johnson Токсична епидермална некролиза Булозен ексфолиативен дерматит Остра генерализиране екзатемна пустулоза (AGEP)[1] Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) Симетричен лекарствен интертригинозен и флексурен екзантем (синдром на павиана) (Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema - SDRIFE) Линеарна IgA болест
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Интерстициален нефрит Кристалурия (включително остро бъбречно увреждане)[7]

[1] Вижте точка 4.4

[2] Гаденето е по-често при перорален прием на високи дози. Ако се появят реакции от

Системно-органен клас	Нежелани реакции
страна на гастроинтестиналния тракт, те могат да се намалят с прием на Бетаклав в началото на храненето [3] Включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит (вж. точка 4.4) [4] Умерено повишаване на AST и/или ALT е установени при пациенти, лекувани с бета-лактамни антибиотици, но значението на тези промени не е изяснено. [5] Такива реакции са установени и след приложение на други пеницилини и цефалоспорини (вижте точка 4.4). [6] Ако се появи алергичен дерматит, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4). [7] Вижте точка 4.9 [8] Вижте точки 4.3 и 4.4 [9] За повърхностно оцветяване на зъбите е докладване много рядко при деца. Добрата хигиена на устната кухина може да предотврати оцветяването на зъбите, тъй като обикновено то може да бъде отстранено чрез измиване на зъбите.	

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми
Има съобщения, че амоксицилин се утаява в катетъра на пикочния мехур, основно след интравенозно прилагане на високи дози. Трябва да се провежда редовен визуален контрол (вж. точка 4.4).
Може да се наблюдават стомашно-чревни симптоми и нарушаване на водно-електролитния баланс. Наблюдавана е амоксицилинова кристалурия, в някои случаи водеща до бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).
Може да се наблюдават гърчове при пациенти с нарушена бъбречна функция или при тези, приемащи високи дози.

Поведение
Симптомите от страна на гастроинтестиналния тракт могат да се лекуват симптоматично, като се обърне специално внимание на водно-електролитния баланс.
Амоксицилин/клавуланова киселина може да се отстрани от кръвообращението чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение. Комбинация от пеницилини, включително бета-лактамазни инхибитори; АТС код: J01CR02.

Механизъм на действие
Амоксицилин е полусинтетичен пеницилин (бета-лактамен антибиотик), който инхибира един или повече ензими (често наричани пеницилин-свързващи протеини, PBPs) в пътя на

биосинтеза на бактериалния пептидогликан, който е съществен структурен компонент на бактериалната клетъчна стена. Инхибирането на синтеза на пептидогликана води до отслабване на клетъчната стена, което обикновено се последва от клетъчно разграждане и смърт.

Амоксицилин е чувствителен към разграждане от бета-лактамазите, продуцирани от резистентните бактерии, поради което, спектърът му на действие не включва микроорганизми, които произвеждат тези ензими.
Клавулановата киселина е бета-лактам, структурно свързан с пеницилините. Тя инактивира някои бета-лактамазни ензими, като по такъв начин предотвратява инактивирането на амоксицилин. Клавулановата киселина самостоятелно не проявява клинично полезен антибактериален ефект.

Фармакокинетика/фармакодинамика отношение
Времето над минималната инхибираща концентрация (T> MIC) се счита за основния определящ фактор за ефикасността на амоксицилин.

Механизъм на резистентност
Двата основни механизма на резистентност към амоксицилин/клавуланова киселина са:

- Инактивиране от тези бактериални бета-лактамази, които не са инхибирани от клавулановата киселина, включително клас B, C и D.
- Изменение на PBPs, което намалява афинитета на антибактериалния продукт към таргета.

Липса на пермеабилитет на бактериите или механизми на ефлукс помпата могат да причинят или да допринесат за бактериалната резистентност, особено при Грам-отрицателните бактерии.

Прагови стойности при изследване на чувствителността
Праговите стойности на минималната инхибираща концентрация (МИК), установени от Европейската комисия за изследване на чувствителността към антимикробни средства (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)) са предоставени на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (European Medicines Agency (EMA)): https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections- scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section.

Разпространението на резистентността може да варира географски и във времето за определени видове и е желателно да има локална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се търси съвета на експерт, когато локалното разпространение на резистентност е такова, че ползата от лекарството при поне някои видове инфекции е под въпрос.

Микроорганизми, които обичайно са чувствителни

Аеробни Грам-положителни микроорганизми
Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
*Staphylococcus aureus (*метицилин-чувствителни)[£]
Coagulase-negative staphylococci (метицилин-чувствителни)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae[1]
Streptococcus pyogenes и други бета-хемолитични стрептококи
Streptococcus viridans група
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae[2]
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Анаеробни микрооганизми
Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем

Аеробни Грам-положителни микроорганизми
Enterococcus faecium[$]
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Микроорганизми с вродена резистентност

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia
Други микроорганизми
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

[$] Естествена интермедиерна чувствителност при липса на придобит механизъм на резистентност.
[£] Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни към амоксицилин/клавуланова киселина
[1] *Streptococcus pneumoniae* които са резистентни към пеницилин не трябва да се лекуват с тази форма на амоксицилин/клавуланова киселина (вж. точки 4.2 и 4.4).
[2] Щамове с намалена чувствителност са докладвани в някои страни в Европейския съюз с честота по-висока от 10%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Амоксицилин и клавулановата киселина се дисоциират напълно във воден разтвор с физиологично pH. Двете съставки се абсорбират бързо и добре след перорално приложение. Абсорбцията на амоксицилин/клавуланова киселина се оптимизира при прием в началото на храненето. След перорално приложение бионаличността на амоксицилин и на клавулановата киселина е приблизително 70%. Плазмените профили на двете съставки са сходни и времето за достигане на пикова плазмена концентрация (T_{max}) и при двете е приблизително един час.

Фармакокинетичните резултати от едно проучване, при което амоксицилин/клавуланова киселина (875 mg/125 mg таблетки два пъти дневно) се приема на гладно при групи здрави доброволци са представени по-долу.

Средни (± SD) фармакокинетични параметри					
Приложено активно вещество(а)	Доза	C_{max}	T_{max} *	AUC (0-24h)	T 1/2
	(mg)	(µg/ml)	(h)	((µg.h/ml)	(h)
Амоксицилин					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Клавуланова киселина					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
AMX – амоксицилин, CA – клавуланова киселина * Медиана (обхват)					

Серумните концентрации на амоксицилин и клавулановата киселина, постигнати с амоксицилин/клавуланова киселина, са сходни с тези след перорално приложение на еквивалентни дози от самостоятелно приложени амоксицилин или клавуланова киселина.

Разпределение
Около 25% от общото съдържание на клавулановата киселина в плазмата и 18% от общото съдържание на амоксицилин в плазмата са свързани с протеини. Обемът на разпределение е около 0,3-0,41/kg за амоксицилин и около 0,21/kg за клавулановата киселина.

След интравенозно приложение, амоксицилин и клавуланова киселина се установяват в жлъчния мехур, коремната тъкан, кожата, мастната тъкан, мускулните тъкани, синовиалната и перитонеалната тъкани, жлъчката и гнойта. Амоксицилин не се разпределя съответно в цереброспиналната течност.

От проучванията при животни няма доказателства за значителна тъканна задръжка на лекарствено-производни вещества за никоя от двете съставки. Амоксицилин, подобно на повечето пеницилини, може да се установи в кърмата. Следи от клавуланова киселина също могат да се открият в кърмата (вж. точка 4.6).

И двете, амоксицилин и клавулановата киселина, преминават през плацентарната бариера (вж. точка 4.6).

Биотрансформация
Амоксицилин частично се екскретира в урината като неактивна пеницилоева киселина в количества, еквивалентни на 10 до 25% от началната доза. Клавулановата киселина се метаболизира екстензивно при хората и се отделя в урината и изпражненията, и като въглероден диоксид в издишвания въздух.

Елиминиране
Основният път на елиминиране на амоксицилин е през бъбреците, докато клавулановата киселина се елиминира както по бъбречни, така и по извънбъбречни механизми.

Амоксицилин/клавуланова киселина има среден елиминационен полуживот от приблизително един час и среден общ клирънс приблизително 23 1/h при здрави лица. Приблизително 60 до 70% от амоксицилин и приблизително 40 до 65% от клавулановата киселина се екскретират непроменени в урината през първите 6 часа след приложение на единична доза Бетаклав 250 mg/125 mg или 500 mg/125 mg таблетки. Според различни проучвания уринната екскреция е 50-85% за амоксицилин и между 27-60% за клавулановата киселина за период от 24 часа. За клавулановата киселина, най-голямо количество от лекарството се екскретира през първите 2 часа след приложение.

Едновременното приложение на пробенецид забавя екскрецията на амоксицилин, но не забавя бъбречната екскреция на клавулановата киселина (вж. точка 4.5).

Възраст
Елиминационният полуживот на амоксицилин е подобен при малки деца на възраст около 3 месеца до 2 години и при по-големи деца и възрастни. При много малките деца (включително преждевременно родени бебета) през първата седмица от живота интервалът на прилагане не трябва да надхвърля прилагане два пъти дневно поради незрялост на бъбречния път на елиминиране. Тъй като при пациентите в старческа възраст съществува по-голяма вероятност да имат намалена бъбречна функция, изборът на дозата трябва да е с повишено внимание и може да е полезно да се проследява бъбречната функция.

Пол
След перорално приложение на амоксицилин/клавуланова киселина при здрави мъже и жени полът не е оказал значимо влияние върху фармакокинетичните показатели нито на амоксицилин, нито на клавулановата киселина.

Бъбречно увреждане
Общият серумен клирънс на амоксицилин/клавуланова киселина намалява пропорционално с намаляването на бъбречната функция. Понижаването на лекарствения клирънс е по-изразено за амоксицилин, отколкото за клавулановата киселина, тъй като по-голяма част от амоксицилин се екскретира през бъбреците. Поради тази причина дозирането при бъбречно увреждане трябва да предпазва от нежелано натрупване на амоксицилин, като едновременно се поддържат подходящи нива на клавулановата киселина (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане
Дозирането при пациенти с чернодробно увреждане трябва да е с повишено внимание и чернодробната функция да се проследява на равни интервали от време.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на фармакологичните изпитвания за безопасност, генотоксичност и репродуктивна токсичност.
Проучвания за токсичност при многократно прилагане, проведено при кучета, с амоксицилин/клавуланова киселина показват стомашно дразнене и повръщане, както и промяна в цвета на езика.
Не са провеждани изпитвания за карциногенност с Бетаклав или някоя от неговите съставки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Силициев диоксид (E551)

Колоиден безводен силициев диоксид (E551)
Аспартам (E951)
Янтарна киселина (E363)
Ксантанова гума (E415)
Хипромелоза (E464)
Аромат на малина
Аромат на портокал
Златист карамел

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Преди разтваряне: 3 години
След разтваряне: След разтваряне, продуктът трябва да се използва в рамките на 7 дни. Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

HDPE бутилка с маркировка за ниво на разтваряне, полипропиленова CRC капачка: 6 g, 12 g, 14 g или 20 g за разтваряне на 30 ml, 60 ml, 70 ml или 100 ml пероралната суспензия, съответно, в кутия. Опаковките се доставят с 5 ml полистиролова спринцовка за перорални форми с означени деления от 0,5 ml до 5 ml през 0,5 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди употреба, проверете дали капачката е непокътната. Разклатете бутилката, за да се разрони праха. Да се добави количество питейна вода (както е посочено по-долу). Обърнете и разклатете добре.

Дозова форма	Размер на опаковката (ml)	Обем вода, която трябва да се прибави при разтваряне (ml)
400 mg/57 mg в 5 ml	30	25
	60	56
	70	61
	100	87

Алтернативна възможност е да се разклати бутилката, за да се разрони праха. След това напълнете бутилката с питейна вода точно под знака за пълнене, затворете и разклатете добре. След това добавете питейна вода точно до маркировката за пълнене и разклатете добре отново.

Разклащайте бутилката всеки път преди употреба.
Пероралната суспензия е бяла до почти бяла с плодов аромат.

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20150288

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение за употреба: 31.08.2015
Дата на последно подновяване: 10.06.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

31 Октомври 2025

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.