

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betaklav 500 mg/125 mg comprimate filmate
Betaklav 875 mg/125 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Betaklav 500 mg/125 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține amoxicilină 500 mg (sub formă de amoxicilină trihidrat) și acid clavulanic 125 mg (sub formă de clavulanat de potasiu).

Betaklav 875 mg/125 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține amoxicilină 875 mg (sub formă de amoxicilină trihidrat) și acid clavulanic 125 mg (sub formă de clavulanat de potasiu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

500 mg/125 mg: comprimat filmat în formă de capsulă, de culoare albă, marcat cu "I 06" pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față.

875 mg/125 mg: Comprimat filmat în formă de capsulă, de culoare albă, marcat cu "I 07" pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Betaklav este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții bacteriene, la copii și adulți (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1):

- Sinuzită bacteriană acută (diagnosticată corespunzător)
- Otita medie acută
- Acutizări ale bronșitei cronice (diagnosticate corespunzător)
- Pneumonie dobândită în comunitate
- Cistită
- Pielonefrită
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, mai ales celulită, mușcături de animale, abcese dentare severe cu celulită difuzantă
- Infecții osoase și articulare, mai ales osteomielită.

Trebuie respectate ghidurile oficiale referitoare la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele sunt exprimate raportat la conținutul de amoxicilină/acid clavulanic, cu excepția cazului în care dozele sunt declarate pe componente individuale.

Alegerea dozei de Betaklav pentru tratamentul unui anumit tip de infecție trebuie să ia în considerare:

- Agentul patogen suspicionat și sensibilitatea sa probabilă la medicamentele antibacteriene (vezi pct. 4.4)
- Severitatea și localizarea infecției
- Vârsta, greutatea și funcția renală a pacientului, așa cum este arătat mai jos.

Utilizarea formulărilor alternative ale Betaklav (de exemplu, a celor care eliberează doze mai mari de amoxicilină și/sau alte rapoarte amoxicilină/acid clavulanic) trebuie considerată ca fiind necesară (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Doze pentru 500 mg/125 mg amoxicilină/acid clavulanic

Pentru adulți și copii cu greutatea ≥ 40 kg, această formulare de Betaklav eliberează o doză totală zilnică de 1500 mg amoxicilină/375 mg acid clavulanic, când este administrată conform recomandărilor de mai jos. Pentru copii cu greutatea < 40 kg, această formulare de Betaklav eliberează o doză totală zilnică de 2400 mg amoxicilină/600 mg acid clavulanic, când este administrată conform recomandărilor de mai jos.

Doze pentru 875 mg/125 mg amoxicilină/acid clavulanic

Pentru adulți și copii cu greutatea ≥ 40 kg, această formulare de Betaklav eliberează o doză totală zilnică de 1750 mg amoxicilină/ 250 mg acid clavulanic la administrare de două ori pe zi, și 2625 mg amoxicilină/375 mg acid clavulanic la administrare de trei ori pe zi, când este administrată conform recomandărilor de mai jos. Pentru copii cu greutatea < 40 kg, această formulare de Betaklav eliberează o doză totală zilnică de 1000-2800 mg amoxicilină/143-400 mg acid clavulanic, când este administrată conform recomandărilor de mai jos.

Când se consideră că este necesară o doză zilnică mai mare de amoxicilină, se recomandă alegerea unei alte formulări de Betaklav, pentru a evita administrarea unei doze zilnice mari de acid clavulanic, fără ca aceasta să fie necesară (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Durata tratamentului trebuie să fie determinată de răspunsul clinic al pacientului. Unele infecții (de exemplu, osteomielita) necesită perioade mai lungi de tratament. Tratamentul nu trebuie prelungit mai mult de 14 zile fără examinare clinică (vezi punctul 4.4 cu privire la tratamentul prelungit).

Adulți și copii cu greutatea ≥ 40 kg

Doza recomandată pentru 500 mg/125 mg amoxicilină/acid clavulanic:

- O doză de 500 mg/125 mg de trei ori pe zi.

Doza recomandată pentru 875 mg/125 mg amoxicilină/acid clavulanic

- doză standard: (pentru toate indicațiile) 875 mg/125 mg de două ori pe zi;
- doză mai mare - (în special pentru infecții cum sunt otită medie, sinuzită, infecții ale

tractului respirator inferior și infecții ale tractului urinar): 875 mg/125 mg de trei ori pe zi.

Copii și adolescenți

Copii cu greutatea < 40 kg

Copiii pot fi tratați cu Betaklav comprimate sau suspensie.

Doza recomandată pentru 500 mg/125 mg amoxicilină/acid clavulanic:

- 20 mg/5 mg/kg și zi până la 60 mg/15 mg/kg și zi administrată în trei prize.

Deoarece comprimatele nu pot fi divizate, copiii cu greutatea mai mică de 25 kg nu trebuie tratați cu Betaklav comprimate. Copii cu vârsta de 6 ani sau mai mică trebuie să fie tratați, de preferință, cu amoxicilină + acid clavulanic suspensie.

Tabelul următor prezintă doza (mg/kg/greutate) pentru copiii cu greutatea de 25 kg până la 40 kg după administrarea unui singur comprimat de 500 mg/125 mg.

Greutate (kg)	40	35	30	25	Doză unică recomandată (mg/kg corp) (vezi mai sus)
Amoxicilină (mg/kg corp) pentru o singură doză (1 comprimat filmat)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67-20
Acid clavulanic (mg/kg corp) pentru o singură doză (1 comprimat filmat)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67-5

Copiii cu vârsta de cel mult 6 ani sau care cântăresc mai puțin de 25 Kg trebuie să fie tratați, de preferință, cu amoxicilină + acid clavulanic suspensie.

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la dozele de Betaklav din formulările cu raport 4:1 mai mari de 40 mg/10 mg/kg și zi la copiii cu vârsta sub 2 ani.

Doza recomandată pentru 875 mg/125 mg amoxicilină/acid clavulanic

- 25 mg/3,6 mg/kg greutate corporală/zi până la 45 mg/6,4 mg/kg greutate corporală/zi administrată în două prize;
- pentru unele infecții (cum sunt otită medie, sinuzită și infecții ale tractului respirator inferior), poate fi luată în considerare o doză de până la 70 mg/10 mg/kg greutate corporală/zi administrată în două prize.

Nu există date clinice pentru formulările Betaklav 7:1 în ce privește doze mai mari de 45 mg/6,4 mg per kg greutate corporală și zi la copiii cu vârsta sub 2 ani.

Nu există date clinice pentru formulările Betaklav 7:1 pentru copiii cu vârsta sub 2 luni. De aceea, la acești pacienți nu se pot face recomandări cu privire la doze.

Pacienți vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Pacienți cu insuficiență renală

500 mg/125 mg comprimate filmate

Ajustarea dozei se bazează pe concentrațiile plasmatice maxime recomandate de amoxicilină. La pacienții cu clearance al creatininei (CrCl) mai mare de 30 ml/min nu sunt necesare

ajustări ale dozei.

Adulți și copii ≥ 40 kg

Cl _{Cr} : 10-30 ml/min	500 mg/125 mg de două ori pe zi
Cl _{Cr} < 10 ml /min	500 mg/125 mg o dată pe zi
Hemodializă	500 mg/125 mg la intervale de 24 de ore, plus 500 mg/125 mg în timpul dializei, repetat la finalul dializei (deoarece sunt scăzute concentrațiile serice atât ale amoxicilinei cât și ale acidului clavulanic)

Copii cu greutatea <40 kg

Cl _{Cr} : 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg de două ori pe zi (maxim 500 mg/125 mg de două ori pe zi).
Cl _{Cr} < 10 ml /min	15 mg/3,75 mg/kg ca doză unică zilnică (maxim 500 mg/125 mg).
Hemodializă	15 mg/3,75 mg/kg și zi, o dată pe zi. Înainte de hemodializă trebuie administrat 15 mg/3,75 mg/kg. Pentru a restabili concentrațiile de medicament din circulație, trebuie administrată după hemodializă o altă doză de 15 mg/3,75 mg per kg.

875 mg/125 mg comprimate filmate

La pacienții cu clearance al creatininei (CrCl) mai mare de 30 ml/min nu sunt necesare ajustări ale dozei. La pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, utilizarea formulărilor Betaklav 7:1 (cu raportul amoxicilină/acid clavulanic de 7:1) nu este recomandată, deoarece nu există scheme terapeutice recomandate de ajustare a dozei.

Pacienți cu disfuncție hepatică

Se administrează cu prudență și se monitorizează funcția hepatică la intervale regulate (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Mod de administrare

Betaklav se administrează pe cale orală.

A se administra la începutul mesei, pentru a reduce la minim potențialul de intoleranță gastrointestinală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de reacții severe de hipersensibilitate imediată (de exemplu, anafilaxie) la alte antibiotice beta-lactaminice (de exemplu, cefalosporine, carbapenem sau monobactam).
- Antecedente de icter/insuficiență hepatică din cauza amoxicilinei/acidului clavulanic (vezi pct. 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de inițierea tratamentului cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic, trebuie efectuată o anamneză atentă legată de reacții de hipersensibilitate anterioare la peniciline, cefalosporine

sau alte antibiotice beta- lactamice (vezi pct. 4.8).

La pacienții în tratament cu penicilină au fost raportate reacții de hipersensibilitate (inclusiv reacții adverse anafilactoide și cutanate severe) grave și ocazional letale. Este mai probabil ca aceste reacții să apară la persoanele cu antecedente de hipersensibilitate la penicilină și la persoanele cu teren atopic. Dacă apare o reacție alergică, tratamentul cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie întrerupt și trebuie instituit un tratament alternativ corespunzător.

În cazul în care se dovedește că o infecție este provocată de un microorganism/microorganisme sensibil/sensibile la amoxicilină, atunci trebuie luată în considerare trecerea de la amoxicilină/acid clavulanic la amoxicilină, conform ghidurilor oficiale.

Utilizarea Betaklav nu este indicată când există un risc mare ca prezumtivii agenți patogeni să aibă o sensibilitate scăzută sau rezistență la antibiotice beta-lactamice, care nu este mediată de betalactamaze sensibile la inhibarea de către acidul clavulanic. Această formulare nu trebuie utilizată pentru tratamentul infecțiilor cu *S. pneumoniae* rezistent la penicilină.

Pot să apară convulsii la pacienții cu insuficiență renală sau la cei cărora li se administrează doze mari (vezi pct. 4.8).

Asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie evitată dacă se suspectează mononucleoza infecțioasă, deoarece apariția unei erupții morbiliforme a fost asociată cu această afecțiune după utilizarea de amoxicilină.

Utilizarea concomitentă de alopurinol în timpul tratamentului cu amoxicilină poate determina creșterea riscului de reacții alergice cutanate .

Utilizarea prelungită poate să ducă ocazional la proliferarea microorganismelor rezistente.

Apariția la inițierea tratamentului a eritemului generalizat febril asociat cu pustule, poate fi un simptom al pustulozei exantematoase generalizate acute (PEGA) (vezi pct. 4.8). Această reacție adversă necesită întreruperea tratamentului cu Betaklav și contraindică orice administrare ulterioară de amoxicilină.

Asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică confirmată (vezi pct. 4.2).

Evenimentele hepatice au fost raportate mai ales la bărbați și la pacienții vârstnici și se pot asocia cu tratamentul prelungit. Aceste evenimente au fost raportate foarte rar la copii. În cazul tuturor populațiilor, semnele și simptomele apar de obicei în timpul și la scurt timp după tratament, dar în anumite cazuri pot să nu se manifeste până la câteva săptămâni după întreruperea tratamentului. Acestea sunt de obicei reversibile. Evenimentele hepatice pot fi severe și în cazuri extrem de rare, au fost raportate decese. Acestea au survenit aproape întotdeauna la pacienții cu afecțiuni subiacente grave sau care au luat medicații concomitente cunoscute ca având potențial de reacții hepatice (vezi pct. 4.8).

Colita asociată cu antibioticele a fost raportată aproape în cazul tuturor medicamentelor antibacteriene, iar severitatea poate varia de la ușoară la punerea vieții în pericol (vezi pct.

4.8). De aceea, este importantă luarea în considerare a acestui diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea oricărui antibiotic. Dacă apare colita asociată antibioticelor, tratamentul cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie imediat întrerupt, trebuie apelat la medic și început un tratament corespunzător. Medicamentele antiperistaltice sunt contraindicate în această situație.

În timpul tratamentului de lungă durată este recomandată evaluarea periodică a funcțiilor organelor și sistemelor, inclusiv funcția renală, hepatică și hematopoietică.

La pacienții tratați cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic a fost rareori raportată prelungirea timpului de protrombină. Este necesară monitorizare corespunzătoare în cazul în care se prescriu concomitent anticoagulante. Ajustarea dozei de anticoagulante orale poate fi necesară pentru menținerea gradului dorit de anticoagulare (vezi pct. 4.5 și 4.8).

La pacienții cu insuficiență renală, doza trebuie ajustată în conformitate cu gradul de insuficiență (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu debit urinar scăzut, s-a observat foarte rar cristalurie, mai ales în cazul tratamentului parenteral. În timpul administrării de doze mari de amoxicilină, este recomandabil să se păstreze un aport corespunzător de lichide și un debit urinar adecvat pentru a scădea posibilitatea cristaluriei cu amoxicilină. La pacienții cu sonde urinare, trebuie verificată regulat permeabilitatea sondei (vezi pct. 4.9).

Se recomandă ca în cazul testării prezenței de glucoză în urină în timpul tratamentului cu medicamente care conțin amoxicilină, să se utilizeze metode enzimatice cu glucozoxidază, din cauza rezultatelor fals pozitive care pot să apară în cazul metodelor chimice.

Prezența acidului clavulanic din Betaklav poate determina o legare nespecifică a IgG și albuminei de membranele hematiilor, ducând la un test Coombs fals pozitiv.

Au fost raportate rezultate pozitive la utilizarea testului Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA la pacienți tratați cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic, care au fost ulterior descoperiți a nu fi infectați cu *Aspergillus*. Au fost raportate reacții încrucișate între polizaharide non-*Aspergillus* și polifuranozide cu testul Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. De aceea, rezultatele pozitive ale testului la pacienții tratați cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie interpretate cu precauție și trebuie confirmate de alte metode de diagnostic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante orale

Anticoagulantele orale și antibioticele penicilinice au fost utilizate pe scară largă în practică, fără a se raporta interacțiuni. Cu toate acestea, în literatură există cazuri de creștere a INR-ului (International Normalised Ratio) la pacienții aflați în tratament cu acenocumarol sau warfarină și la care s-a prescris o cură de amoxicilină. Dacă este necesară administrarea concomitentă, timpul de protrombină sau INR-ul trebuie monitorizate cu atenție în cazul adăugării sau întreruperii amoxicilinei. În plus, pot fi necesare ajustări ale dozei de anticoagulante orale (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Metotrexat

Penicilinele pot reduce excreția metotrexatului, determinând o creștere potențială a toxicității acestuia.

Probenecid

Utilizarea concomitentă de probenecid nu este recomandată. Probenecidul scade secreția tubulară renală a amoxicilinei. Utilizarea concomitentă de probenecid poate duce la concentrații sanguine crescute și prelungite de amoxicilină, nu însă și de acid clavulanic.

Micofenolat de mofetil

La pacienți tratați cu micofenolat de mofetil, s-a raportat reducerea concentrației în pre-doză a metabolitului activ acid micofenolic (MPA) cu aproximativ 50% după inițierea tratamentului oral cu amoxicilină plus acid clavulanic. Reducerea concentrației în pre-doză nu reprezintă cu acuratețe modificările concentrației totale de MPA. De aceea, în mod normal, modificarea dozei de micofenolat de mofetil n-ar trebui să fie necesară, în lipsa unor dovezi clinice ale disfuncției grefei. Cu toate acestea, este necesară o monitorizare clinică atentă în timpul tratamentului concomitent și la scurt timp după tratamentul cu antibiotice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Datele limitate cu privire la utilizarea asocierii amoxicilină/acid clavulanic pe perioada sarcinii la om nu au indicat un risc crescut de malformații congenitale. Într-un singur studiu la femei cu ruptură prematură de membrane fetale înainte de termen s-a raportat că tratamentul profilactic cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic se poate asocia cu un risc crescut de enterocolită necrozantă la nou-născuți. Utilizarea trebuie evitată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este considerată esențială de către medic.

Alăptarea

Ambele substanțe sunt excretate în lapte (nu se cunoaște nimic cu privire la efectul acidului clavulanic asupra sugarului alăptat natural). În consecință, este posibilă apariția, la sugarii alăptați natural, a diareei și infecțiilor fungice la nivelul mucoaselor, astfel încât alăptarea trebuie întreruptă. Trebuie luată în calcul posibilitatea de sensibilizare. Asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie administrată în timpul perioadei de alăptare numai după evaluarea raportului risc-beneficiu de către medicul curant.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pot apărea reacții adverse (de exemplu reacții alergice, amețeli, convulsii), care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cel mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM) sunt diareea, greața și vărsăturile.

Mai jos sunt enumerate RAM provenite din studiile clinice și din perioada după punerea pe piață, prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe.

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări	
Frecvente	Candidoză mucocutanată
Cu frecvență necunoscută	Proliferarea excesivă a microorganismelor rezistente
Tulburări hematologice și limfatice	
Rare	Leucopenie reversibilă (inclusiv neutropenie) Trombocitopenie
Cu frecvență necunoscută	Agranulocitoză reversibilă, anemie hemolitică, prelungirea timpului de sângerare și a timpului de protrombină ¹
Tulburări ale sistemului imunitar¹⁰	
Cu frecvență necunoscută	Angioedem, anafilaxie, sindrom asemănător bolii serului, vasculită de hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	
Mai puțin frecvente	Amețeli, cefalee
Cu frecvență necunoscută	Hiperactivitate reversibilă, convulsii ² , meningită aseptică
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Diaree
Frecvente	Greață ³ , vărsături
Mai puțin frecvente	Indigestie
Cu frecvență necunoscută	Colită asociată cu utilizarea antibioticelor ⁴ Melanoglosie
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale AST și/sau ALT ⁵
Cu frecvență necunoscută	Hepatită ⁶ Icter colestatic ⁶
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat⁷	
Mai puțin frecvente	Eruptie cutanată tranzitorie, prurit, urticarie
Rare	Eritem polimorf
Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, dermatită buloasă exfoliativă, pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) ⁹ Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Cu frecvență necunoscută	Nefrită interstițială, cristalurie ⁸
¹ A se vedea pct. 4.4 ² A se vedea pct. 4.4 ³ Greața se asociază mai frecvent cu dozele orale mari. Dacă reacțiile gastro-intestinale sunt manifeste, ele pot fi ameliorate prin administrarea de amoxicilină/acid clavulanic la începutul mesei. ⁴ Inclusiv colită pseudomembranoasă și colită hemoragică (vezi pct. 4.4).	

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
	⁵ O creștere moderată a valorilor serice ale AST și/sau ALT a fost observată la pacienții tratați cu antibiotice din clasa beta-lactami, dar semnificația acestor rezultate nu este cunoscută. ⁶ Aceste evenimente au fost observate și în cazul altor peniciline și al cefalosporinelor (vezi pct. 4.4). ⁷ Dacă apare vreo reacție de dermatită de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4). ⁸ A se vedea pct. 4.9 ⁹ A se vedea pct. 4.4 ¹⁰ A se vedea pct. 4.3 și 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.amdm.gov.md> sau prin e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Simptome

S-a raportat faptul că amoxicilina precipită pe sondele urinare, mai ales după administrarea de doze mari pe cale intravenoasă. Trebuie verificată regulat permeabilitatea sondei (vezi pct. 4.4). Simptomele gastro-intestinale și dezechilibrele hidro-electrolitice pot fi manifeste. A fost observată cristaluria cu amoxicilină, în unele cazuri ducând la insuficiență renală (vezi pct. 4.4). La pacienții cu insuficiență renală sau la cei tratați cu doze mari, pot apărea convulsii.

Tratament

S-a raportat faptul că amoxicilina precipită pe sondele urinare, mai ales după administrarea de doze mari pe cale intravenoasă. Trebuie verificată regulat permeabilitatea sondei (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene de uz sistemic, combinații de peniciline, inclusiv inhibitori de beta-lactamază , codul ATC: J01CR02.

Mecanism de acțiune

Amoxicilina este o penicilină de semisinteză (antibiotic beta-lactamic) care inhibă una sau mai multe enzime (deseori denumite proteine de legare a penicilinei, PLP) din procesul de biosinteză a peptidoglicanului bacterian, care este o componentă structurală integrantă a peretelui celular bacterian. Inhibarea sintezei peptidoglicanului duce la slăbirea structurii peretelui celular, care este, de obicei, urmată de liză celulară și moarte.

Amoxicilina poate fi degradată de beta-lactamaze produse de bacterii rezistente și de aceea, spectrul activității amoxicilinei în monoterapie nu include organisme care pot produce aceste enzime.

Acidul clavulanic este un beta-lactam înrudit structural cu penicilinele. Inactivează unele enzime, beta- lactamaze, prevenind astfel inactivarea amoxicilinei. Acidul clavulanic singur nu exercită un efect antibacterian util clinic.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie

Cel mai important factor determinant pentru eficiența amoxicilinei este durata de timp în care concentrația plasmatică este menținută peste concentrația minimă inhibitorie [$T > CMI$].

Mecanismele rezistenței

Există două mecanisme principale de rezistență la amoxicilină/acid clavulanic:

- inactivarea amoxicilinei de către enzimele beta-lactamaze ale bacteriilor care nu sunt inhibitate de către acidul clavulanic, inclusiv cele de clasă B, C sau D.
- alterarea PLP, care reduce afinitatea antibioticului față de țintă.

Impermeabilitatea peretelui bacterian sau mecanismul pompei de eflux pot determina sau contribui la rezistența bacteriană, mai ales în cazul bacteriilor Gram-negativ.

Valori critice

Valorile critice ale CMI pentru amoxicilină/acid clavulanic sunt cele ale Comitetului European privind Testarea Sensibilității Microbiene-The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing- (EUCAST)

Microorganism	Valori critice de sensibilitate (micrograme/ml)		
	Sensibil	Intermediar ²	Rezistent
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Morexella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Stafilococi coagulazo-	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Anaerobi Gram-negativ ¹	≤ 4	8	> 8
Anaerobi Gram-pozitiv ¹	≤ 4	8	> 8
Valori ale pragurilor neraportate la specie	≤ 2	4-8	> 8

¹ Valorile raportate sunt pentru concentrațiile de amoxicilină. Pentru testarea sensibilității, concentrația de acid clavulanic este stabilită la 2 mg/l.

² Valorile raportate sunt pentru oxacilină.

³ Valorile critice din tabel se bazează pe valorile critice de sensibilitate la ampicilină.

⁴ Valoarea critică $R > 8$ mg/l garantează că toate tulpinile cu mecanisme de rezistență sunt raportate ca rezistente.

⁵ Valorile critice din tabel se bazează pe valorile critice de sensibilitate la benzilpenicilină.

Prevalența rezistenței poate varia pentru speciile selectate în funcție de zona geografică și de timp, iar informațiile locale referitoare la rezistență sunt de dorit, mai ales în cazul tratării infecțiilor severe. La nevoie, trebuie solicitată opinia experților când prevalența locală a rezistenței este atât de mare încât utilitatea antibioticului este discutabilă cel puțin în cazul anumitor tipuri de infecții.

<u>Specii obișnuit sensibile</u>
<u>Microorganisme Gram-pozitiv aerobe</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible) [£] <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> și alți streptococi beta-haemolitici Grupul <i>Streptococcus viridans</i> <u>Microorganisme Gram-negativ aerobe</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <u>Microorganisme anaerobice</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă</u>
<u>Microorganisme Gram-pozitiv aerobe</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^{\$} <u>Microorganisme Gram-negativ aerobe</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Microorganisme cu rezistență naturală</u>
<u>Microorganisme Gram-negativ aerobe</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>Alte microorganisme</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

§ Sensibilitate intermediară naturală în absența dobândirii mecanismelor de rezistență.
 £ Toți stafilococii meticilino-rezistenți sunt rezistenți la amoxicilină/acid clavulanic.
¹ *Streptococcus pneumoniae* care este în totalitate sensibil la penicilină, poate fi tratat cu formularea amoxicilină/acid clavulanic. Organismele care prezintă orice grad de reducere a sensibilității față de penicilină nu trebuie tratate cu această formulare (vezi pct. 4.2 și 4.4).
² În unele țări ale UE, au fost raportate cu o frecvență mai mare de 10% tulpini cu sensibilitate scăzută.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Amoxicilina și acidul clavulanic disociază complet în soluție apoasă la pH fiziologic. Ambele componente sunt absorbite rapid și în proporție mare pe cale orală. Absorbția amoxicilinei/acidului clavulanic este optimizată când administrarea se face la începutul unei mese. După administrare pe cale orală, amoxicilina și acidul clavulanic prezintă o biodisponibilitate de aproximativ 70%.

Profilurile plasmatice ale ambelor componente sunt similare, iar timpul de atingere a concentrației

plasmatice maxime (T_{max}) în ambele cazuri este de aproximativ o oră.

Rezultatele de farmacocinetică dintr-un studiu, în care asocierea amoxicilină/acid clavulanic (comprimate 500 mg/125 mg de trei ori pe zi) s-a administrat în condiții de repus alimentar la un lot de voluntari sănătoși sunt prezentate mai jos.

Valorile medii (±DS) ale parametrilor farmacocinetici					
Substanță(e) activă(e) administrată(e)	Doză (mg)	C _{max} (micrograme/ml)	T _{max} * (ore)	ASC(0-24h) (micrograme·h/ml)	T _{1/2} (ore)
Amoxicilină					
AMX/AC 500 mg/125 mg	500	7,19± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5±8,87	1,15±0,20
Acid clavulanic					
AMX/AC 500 mg/125 mg	125	2,40± 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72±3,86	0,98±0,12
AMX – amoxicilină, AC – acid clavulanic * Valoarea mediană (interval)					

Rezultatele farmacocinetice ale unui studiu în care amoxicilina/acid clavulanic (875 mg/125 mg comprimate administrate de două ori pe zi) a fost administrată în condiții de repaus alimentar la un grup de voluntari sănătoși clinic sunt prezentate mai jos

Valorile medii (±DS) ale parametrilor farmacocinetici					
Substanță(e) activă(e) administrată(e)	Doză	C _{max}	T _{max} *	ASC (0- 24h)	T _{1/2}
	(mg)	(μg/ml)	(h)	((μg.h/ml)	(h)
Amoxicilina					
AMX/CA	875	11,64	1,50 (1.0-	53,52	1,19

875 mg/125 mg		± 2,78	2,5)	± 12,31	± 0,21
Acid clavulanic					
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 – amoxicilină, CA – acid clavulanic * Valoarea mediană (interval)					

Concentrațiile serice de amoxicilină și de acid clavulanic obținute cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic sunt similare cu cele obținute în cazul administrării pe cale orală doar a dozelor de amoxicilină sau doar a dozelor de acid clavulanic.

Distribuție

Aproximativ 25% din cantitatea totală de acid clavulanic din plasmă și 18% din cantitatea totală de amoxicilină din plasmă se leagă de proteine. Volumul aparent de distribuție este aproximativ 0,3-0,4 l/kg pentru amoxicilină și aproximativ 0,2 l/kg pentru acidul clavulanic.

După administrare pe cale intravenoasă, atât amoxicilina, cât și acidul clavulanic au fost detectate în colecist, țesut abdominal, țesut cutanat, țesut adipos, țesuturi musculare, lichid sinovial și peritoneal, bilă și puroi. Amoxicilina nu este distribuită adecvat în lichidul cefalorahidian.

Din studiile la animale, nu există dovezi că ar exista o retenție tisulară semnificativă de substanțe derivate din medicament, în cazul ambelor componente. Amoxicilina, ca majoritatea penicinelor, poate fi detectată în lapte. De asemenea pot fi detectate în lapte urme de acid clavulanic (vezi pct. 4.6).

S-a demonstrat că atât amoxicilina cât și acidul clavulanic străbat bariera placentară (vezi pct. 4.6).

Metabolizare

Amoxicilina este parțial excretată în urină sub formă de acid peniciloic inactiv în cantități echivalente cu până la 10–25% din doza inițială. Acidul clavulanic este metabolizat în proporție mare la om și este eliminat pe cale urinară și în fecale și sub formă de dioxid de carbon, în aerul expirat.

Eliminare

Calea majoră de eliminare pentru amoxicilină este cea renală, în timp ce acidul clavulanic este eliminat atât pe cale renală cât și prin mecanisme non-renale.

Asocierea amoxicilină/acid clavulanic are un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ o oră și un clearance mediu total de aproximativ 25 l/oră la subiecții sănătoși.

Aproximativ 60-70% din amoxicilină și aproximativ 40-65% din acidul clavulanic este excretat

nemodificat în urină în timpul primelor 6 ore după administrarea unui singur comprimat de amoxicilină/acid clavulanic 250 mg/125 mg sau 500 mg/125 mg. Diverse studii au evidențiat că excreția urinară a fost de 50-85% pentru amoxicilină și 27-60% pentru acidul clavulanic pe o perioadă de 24 de ore. În cazul acidului clavulanic, cea mai mare cantitate de medicament a fost excretată în primele 2 ore după administrare.

Utilizarea concomitentă de probenecid întârzie excreția de amoxicilină, dar nu și pe cea a acidului clavulanic (vezi pct. 4.5).

Vârstă

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amoxicilinei este similar pentru copii cu vârsta între 3 luni și 2 ani, copii mai mari și adulți. Pentru copii foarte mici (inclusiv nou-născuții prematuri) în prima săptămână de viață, intervalul de administrare nu trebuie să depășească două administrări zilnice, din cauza imaturității căii renale de eliminare. Deoarece pacienții vârstnici este mai probabil să prezinte funcție renală scăzută, este necesară prudență în ceea ce privește alegerea dozei și poate fi utilă monitorizarea funcției renale.

Sex

După administrarea pe cale orală a asocierii amoxicilină/acid clavulanic la subiecții sănătoși de sex masculin și feminin, sexul nu a prezentat o influență semnificativă nici asupra farmacocineticii amoxicilinei, nici a acidului clavulanic.

Insuficiență renală

Clearance-ul total seric al asocierii amoxicilină/acid clavulanic scade proporțional cu scăderea funcției renale. Scăderea clearance-ului medicamentului este mai pronunțată în cazul amoxicilinei decât în cazul acidului clavulanic, deoarece se excretă un procent mai mare de amoxicilină pe cale renală. De aceea, dozele din insuficiența renală trebuie să prevină acumularea de amoxicilină, menținând în același timp concentrații adecvate de acid clavulanic (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică trebuie stabilite cu precauție dozele, iar funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale regulate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Studiile de toxicitate după doze repetate efectuate la câini cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic au evidențiat iritație gastrică și vărsături și modificări de culoare ale limbii.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu Betaklav sau cu componentele sale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film

Dioxid de titan (E171)

Hipromeloză 5 cP și 15 cP
Macrogol 400

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Folie termosudată (Al/Al): cutie cu 10 sau 14 comprimate filmate.

Blister (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 10 sau 14 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

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

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

23973

23974

9. DATA AUTORIZĂRII

Octombrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>