

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betaklav 400 mg/57 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

5 ml suspensie orală conțin amoxicilină 400 mg (sub formă de amoxicilină trihidrat) și acid clavulanic 57 mg (sub formă de clavulanat de potasiu).

1 ml suspensie orală conțin amoxicilină 80 mg (sub formă de amoxicilină trihidrat) și acid clavulanic 11,4 mg (sub formă de clavulanat de potasiu)

Excipienți cu efect cunoscut:

5 ml suspensie orală conțin aspartam (E951) 12,5 mg. 1 ml suspensie conține aspartam (E951) 2,5 mg.

5 ml suspensie conțin potasiu 12,307 mg. 1 ml suspensie conține potasiu 2,461 mg potasiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală.

Pulbere de culoare albă, până la aproape albă.

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 acută bacteriană (diagnosticată corespunzător)
- Otită acută medie
- Exacerbările acute ale bronșitei cronice (diagnosticate corespunzător)
- Pneumonie extraspitalicească
- Cistită
- Pielonefrită
- Infecțiile cutanate și de țesuturi moi, mai ales celulită, mușcăturile de animale, abcese dentare severe cu celulită difuzantă.
- Infecții osoase și articulare, mai ales osteomielită.

Trebuie respectate recomandările 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.

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

- Agentul patogen implicat și sensibilitatea 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 formelor alternative de condiționare a Betaklav (de exemplu a acelor care eliberează doze mai mari de amoxicilină și/sau alte rapoarte amoxicilină/acid clavulanic) trebuie considerată ca necesară (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pentru copiii și adolescenții cu greutatea < 40 kg, această formă de condiționare a 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 pct. 4.4 cu privire la tratamentul prelungit).

Copiii și adolescenții cu greutatea ≥ 40 kg trebuie tratați cu formulările de Betaklav destinate adulților.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți cu greutatea sub 40 kg

Copiii și adolescenții pot fi tratați cu Betaklav comprimate și suspensie.

Doze recomandate:

- 25 mg/3,6 mg/kg greutate corporală pe zi, până la 45 mg/6,4 mg/kg greutate corporală pe zi, în două prize;
- pentru unele infecții (cum sunt otita medie, sinuzite și infecțiile ale căilor respiratorii inferioare) se poate lua în considerare o doză de până la 70 mg/10 mg/kg greutate corporală pe zi, în două prize.

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la dozele de Betaklav din preparatele în raport 7:1

mai mari de 45 mg/6,4 mg/kg pe zi la copiii sub 2 ani.

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la dozele de Betaklav din preparatele cu raport 7:1 la pacienții cu vârsta mai mică de 2 luni. De aceea nu se pot face recomandări privind dozele la această populație.

Pacienți vârstnici

Nu este considerată necesară ajustarea dozelor.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei (CrCl) mai mare de 30 ml/min.

La pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min, utilizarea formelor de condiționare de Betaklav cu un raport amoxicilină-acid clavulanic de 7:1 nu este recomandată, deoarece nu sunt disponibile recomandări privind ajustarea dozelor.

Pacienți cu insuficiență hepatică

A se administra cu prudență și a se monitoriza 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 minimiza potențialul de intoleranță gastro-intestinală.

Pentru instrucțiuni privind modul de preparare a soluției, (vezi pct. 6.6).
Suspensia orală este de culoare aproape albă, cu miros aromat de fructe.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Antecedente de reacție de hipersensibilitate imediată severă (de exemplu anafilaxie) la un alt antibiotic beta-lactamic (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. 4.3 și 4.8).

La pacienții în tratament cu penicilină au fost raportate reacții de hipersensibilitate (inclusiv reacții adverse anafilactoidice 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 determinată de un microorganism/microorganisme sensibil/sensibile la amoxicilină, atunci trebuie luată în considerare trecerea de la amoxicilină/acid clavulanic la amoxicilină, în acord cu recomandările oficiale.

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

Pot apare convulsii la pacienții cu insuficiență renală sau la cei care primesc doze mari (vezi pct. 4.8).

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

Utilizarea concomitentă de alopurinol pe parcursul tratamentului cu amoxicilină poate determina creșterea riscului de reacții cutanate alergice.

Utilizarea prelungită poate să determine ocazional proliferarea microorganismelor rezistente.

Apariția la începerea tratamentului a eritemului generalizat subfebril asociat cu pustule poate fi un simptom al pustulozei exantematice generalizate acute (PEGA) (vezi pct. 4.8). Această reacție adversă necesită întreruperea Betaklavului și contraindică orice administrare ulterioară a amoxicilinei.

Asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică confirmată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.8).

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 și adolescenți. În cazul tuturor populațiilor, semnele și simptomele apar de obicei în timpul sau 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 adverse hepatice (vezi pct. 4.8).

Colita asociată cu antibioticele a fost raportată în cazul aproape tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv amoxicilina, iar severitatea poate varia de la ușoară până 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 colita asociată antibioticelor apare, tratamentul cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie imediat întrerupt, trebuie consultat un medic și început un tratament corespunzător. Medicamentele antiperistaltice sunt contraindicate în această situație.

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

La pacienții care utilizează 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. Pe parcursul administrării de doze mari de amoxicilină, se recomandă să se păstreze un aport corespunzător de lichide și un debit urinar adecvat pentru a scădea posibilitatea cristaluriei consecutive administrării amoxicilinei. La pacienții cu sondă urinară, trebuie verificată regulat permeabilitatea sondei (vezi pct. 4.9).

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

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 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 amoxicilină/acid clavulanic trebuie interpretate cu precauție și trebuie confirmate de alte metode de diagnostic.

Aspartam

Betaklav conține aspartam (E951) care este o sursă de fenilalanină. Acest medicament poate fi dăunător la pacienții cu fenilcetonurie.

Potasiu

15,8 ml suspensie conțin potasiu 1 mmol (39 mg). De luat în considerare de către pacienții cu funcție renală redusă sau pacienții care urmează o dietă controlată cu potasiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante orale

Anticoagulantele orale și antibioticele peniciline au fost utilizate pe scară largă în practică, fără a se raporta interacțiuni. Însă, în literatură există cazuri de creștere a INR-ului 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 de amoxicilină. În plus, pot fi necesare ajustări ale dozei de anticoagulante orale (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Metotrexat

Penicilinele pot scădea rata de eliminare a 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 determina la concentrații sanguine crescute și prelungite de amoxicilină, nu însă și de acid clavulanic.

Micofenolat de mofetil

La pacienții tratați cu micofenolat de mofetil au fost raportate scăderi de aproximativ 50% ale concentrațiilor metabolitului activ acid micofenolic (AMF) după inițierea tratamentului cu amoxicilină plus acid clavulanic, administrat pe cale orală. Este posibil ca modificarea concentrației înaintea administrării următoarei doze să nu exprime cu acuratețe modificările expunerii totale a AMF. De aceea, în mod normal, o schimbare a dozei de micofenolat de mofetil nu ar fi necesară în absența dovezilor clinice de disfuncție a grefei. Cu toate acestea, se recomandă monitorizare clinică îndeaproape pe parcursul administrării combinației și în perioada imediat următoare tratamentului antibiotic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală (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 membrană fetală 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 sarcină, 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). În consecință, este posibilă apariția, la sugarii alăptați, a diareei și infecțiilor fungice la nivelul mucoaselor, astfel încât alăptarea ar putea fi întreruptă. Asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie administrată în timpul perioadei de alăptare 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 efecte nedorite (de exemplu reacții alergice, amețeli, convulsii), care pot influența capacitatea de a conduce și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate (RAR) sunt diaree, greață și vărsături.

Reacțiile adverse provenite din studiile clinice și perioada de după punerea pe piață, sunt descrise mai jos, conform clasificării MedDRA, pe aparate, sisteme și organe.

Au fost utilizați următorii termeni pentru a clasifica apariția reacțiilor adverse.

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 (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări	
Frecvente	Candidoză cutaneo-mucoasă
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 frecventă	Amețeli Cefalee
Cu frecvență necunoscută	Hiperactivitate reversibilă Convulsii ² Meningită aseptică
Tulburări gastrointestinale	
Frecvente	Diaree Greață ³ Vărsături
Mai puțin frecventă	Indigestie
Cu frecvență necunoscută	Colită asociată cu antibiotice ⁴ Melanoglosie Modificări de culoare a dinților ¹¹
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecventă	Creșteri ale AST și/sau ALT ⁵
Cu frecvență necunoscută	Hepatită ⁶ Icter colestatic ⁶
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecventă	Erupție cutanată tranzitorie Prurit Urticarie
Rare	Eritem polimorf

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică Dermatită buloasă exfoliativă Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) ⁹ Reacție la medicamente 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 Betaklav la începutul mesei. ⁴ Inclusiv colită pseudomembranoasă și colită hemoragică (vezi pct. 4.4). ⁵ O creștere moderată a 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. 4.3 ¹⁰ A se vedea pct. 4.4 ¹¹ Modificări de culoare superficiale ale dinților au fost raportate foarte rar la copii și adolescenți. O bună igienă orală poate preveni modificările de culoare ale dinților, deoarece acestea pot fi îndepărtate prin spălatul pe dinți.	

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).

Pot apare convulsii la pacienții cu insuficiență renală sau la cei care utilizează doze mari.

Tratament

Simptomele gastro-intestinale pot fi tratate simptomatic, ținând cont de echilibrul hidro-electrolitic.

Asocierea amoxicilină/acid clavulanic poate fi îndepărtată din circulație prin hemodializă.

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 semisintetică (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 liza 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.

Legătura farmacocinetică/farmacodinamică

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

Mecanisme de rezistență

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

Microorganism	Valorile critice de sensibilitate ($\mu\text{g/ml}$)		
	Sensibil	Intermediar	Rezistent
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2

Stafilococi coagulazo-	<0,25		>0,25
negativ ²			
<i>Enterococcus</i> ¹	≤4	8	>8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤0,25	-	>0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤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 pragurile de sensibilitate la ampicilină.

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

⁵ Valorile critice din tabel se bazează pe pragurile 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 în mod obișnuit sensibile</u>
<u>Microorganisme Gram-pozitiv aerobe</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la meticilină)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> și alți streptococi beta-hemolitici
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 anaerobe</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă

<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>
<u>Microorganisme rezistente natural</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 burnetii</i>
§ Sensibilitate intermediară naturală în absența dobândirii mecanismelor de rezistență.
£ Toți stafilococii meticilin 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 sensibilitate redusă față de penicilină nu trebuie tratate cu această formulare (vezi pct. 4.2 și 4.4).

² În unele țări ale Uniunii Europene, 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 eficient pe cale orală. Absorbția amoxicilinei/acidului clavulanic este optimă când administrarea se face la începutul unei mese. După administrare pe cale orală, amoxicilina și acidul clavulanic prezintă o biodisponibilitate de aproximativ 70%. Profilurile plasmatică ale ambelor componente sunt similare, iar timpul de atingere a concentrației plasmatică de vârf (T_{max}) în ambele cazuri este de aproximativ o oră.

Rezultatele de farmacocinetică din două studii separate, în care amoxicilina/acidul clavulanic (comprimate 875 mg/125 mg de două ori pe zi) s-au administrat în condiții de repaus alimentar la un lot de voluntari sănătoși sunt prezentate mai jos.

Valorile medii ($\pm$ SD) ale parametrilor farmacocinetici					
Medicament administrat	Doză (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max}^* (h)	ASC(0-24h) (μ g.h/ml)	T 1/2 (h)
Amoxicilină					
AMX/AC 875 mg/125 mg	875	11,64 + 2.78	1,50 (1.0-2.5)	53,52 + 12.31	1,19 +0.21

Acid clavulanic					
AMX/AC 875 mg/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMX – amoxicilină, AC – acid clavulanic * Mediana (gama)					

Concentrațiile serice de amoxicilină și de acid clavulanic obținute cu Betaklav 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 medicament din plasmă în cazul acidului clavulanic și 18% din cantitatea totală de medicament din plasmă în cazul amoxicilinei 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, piele, grăsime, țesuturi musculare, lichid sinovial și peritoneal, bilă și puroi. Amoxicilina nu este distribuită adecvat în lichidul cerebrospinal.

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 extensiv la om și este eliminat pe cale urinară și în fecale și ca dioxid de carbon eliminat 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 de înjumătățire mediu de aproximativ o oră și un clearance mediu total de aproximativ 25 l/oră la subiecții sănătoși. Aproximativ 60 până la 70% din amoxicilină și aproximativ 40 până la 65% din acidul clavulanic este excretat nemodificat în urină în timpul primelor 6 ore după administrarea unui singur comprimat de Betaklav 250 mg/125 mg sau 500 mg/125 mg. Diverse studii au observat 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 amoxicilinei, dar nu și pe cea a

acidului clavulanic (vezi pct. 4.5).

Vârstă

Timpul de înjumătățire plasmatică al amoxicilinei este similar pentru copii cu vârsta între 3 luni și 2 ani, copii mai mari, adolescenți și adulți. Pentru copii foarte mici (inclusiv noi-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 la om, pe baza studiilor de siguranță farmacologică, de genotoxicitate și de toxicitate asupra funcției de reproducere.

Studiile de toxicitate a dozelor repetate efectuate la câine cu amoxicilină/acid clavulanic au evidențiat iritație gastrică și vomă 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

Dioxid de siliciu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Aspartam (E951)

Acid succinic

Gumă xanthan

Hipromeloză

Aromă de zmeură

Aromă de portocale

Caramel auriu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere: 36 luni

Suspensia reconstituită se poate utiliza până la maxim 7 zile.

A se păstra la frigider, la temperaturi de 2°C – 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

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

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi punctul 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD cu marcaj de nivel pentru reconstituire, capac din polipropilenă CRC: cutie cu 14 g sau 20 g pulbere pentru reconstituire în 70 ml sau, respectiv 100 ml suspensie orală. În ambalaj este furnizată o linguriță dozatoare din polistiren, cu capacitatea de 5 ml, cu marcaje de la 0,5 ml până la 5 ml, în intervale de dozare a câte 0,5 ml.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de utilizare se verifică dacă sigiliul capacului este intact. Se agită flaconul, pentru a detașa pulberea. Adăugați volumul de apă potabilă (după cum este indicat mai jos). Întoarceți și agitați bine.

Doza	Volumul de apă care trebuie adăugat la reconstituire (ml)	Volumul final al suspensiei orale reconstituite (ml)
400 mg/57 mg/5 ml	61	70
	87	100

Alternativ, agitați sticla pentru a detașa pulberea apoi se adaugă apă potabilă până sub marcaj, se pune capacul și se agită bine.

Apoi se completează cu apă potabilă exact până la nivel, după care se agită bine.

A se agita bine flaconul înainte de fiecare utilizare.

Suspensia orală este de culoare albă până la aproape albă, cu miros fructat.

Fără cerințe speciale pentru eliminare.

Orice produs sau material rezidual neutilizat 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

23975

23976

9. DATA AUTORIZĂRII

16.11.2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2022

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