

Neregistrovaný léčivý přípravek

Použití je povoleno Ministerstvem zdravotnictví podle § 8, odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, rozhodnutím MZDR 10561/2023-3/OLZP ze dne 21. dubna 2023.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Betamox Plus 400

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rekonstituci obsahuje 5 ml perorální suspenze 400 mg amoxicilinu (ve formě trihydrátu amoxicilinu) a 57 mg kyseliny klavulanové (ve formě kalium-klavulanátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml suspenze obsahuje 3 mg aspartamu (E 951)

Jeden ml suspenze obsahuje 44,72 mg sacharózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi.

Bílý nebo lehce nažloutlý prášek s mírným charakteristickým pachem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Betamox Plus 400 je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých, dospívajících a dětí (viz body 4.2, 4.4 a 5.1):

- Akutní bakteriální sinusitida (odpovídajícím způsobem diagnostikovaná)
- Akutní otitis media
- Akutní exacerbace chronické bronchitidy (odpovídajícím způsobem diagnostikovaná)
- Komunitní pneumonie
- Cystitida
- Pyelonefritida
- Infekce kůže a měkkých tkání, zejména flegmóna, pokousání zvířaty, závažný dentální absces s šířící se flegmónou
- Infekce kostí a kloubů, zejména osteomyelitida

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení ke správnému používání antibiotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávky jsou vyjádřeny jako poměr obsahu amoxicilinu a kyseliny klavulanové, s výjimkou případů, kdy jsou dávky uvedeny na základě obsahu jednotlivé složky.

Při určování dávky k léčbě příslušné infekce je třeba vzít v úvahu:

- předpokládaný patogen a jeho citlivost na antibiotika (viz bod 4.4),
- závažnost a místo infekce,

- věk, tělesnou hmotnost a renální funkce pacienta, jak je uvedeno níže.

V případě potřeby je třeba zvážit použití alternativních forem kombinace amoxicilinu/kyseliny klavulanové (např. přípravků s vyšším obsahem amoxicilinu a/nebo jiným poměrem amoxicilinu a kyseliny klavulanové) (viz body 4.4 a 5.1).

U dospělých, dospívajících a dětí s tělesnou hmotností ≥ 40 kg poskytuje tato formulace přípravku Betamox Plus 400 celkovou denní dávku 1750 mg amoxicilinu a 250 mg kyseliny klavulanové při podávání dvakrát denně, a 2625 mg amoxicilinu a 375 mg kyseliny klavulanové při podávání třikrát denně, pokud se podává podle níže uvedených doporučení. U dětí s tělesnou hmotností < 40 kg poskytuje tato formulace přípravku Betamox Plus 400 maximální denní dávku 1000-2800 mg amoxicilinu a 143-400 mg kyseliny klavulanové při podávání třikrát denně, pokud se podává podle níže uvedených doporučení. Pokud je potřebná vyšší denní dávka amoxicilinu, doporučuje se zvolit jinou formulaci kombinace amoxicilinu/kyseliny klavulanové, aby se předešlo podávání zbytečně vysokých dávek kyseliny klavulanové (viz body 4.4 a 5.1).

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

Dospělí a dospívající s tělesnou hmotností ≥ 40 kg

Doporučené dávkování:

- Standardní dávka (ve všech indikacích): jednotlivá dávka 875 mg/125 mg dvakrát denně;
- Vyšší dávka (u infekcí, jako je otitis media, sinusitida, infekce dolních cest dýchacích a infekce močových cest): jednotlivá dávka 875 mg/125 mg třikrát denně.

Děti s tělesnou hmotností < 40 kg

Děti mohou být léčeny kombinací amoxicilinu/kyseliny klavulanové ve formě tablet nebo perorální suspenze. Děti ve věku 6 let a mladší mají být léčeny přednostně kombinací amoxicilinu/kyseliny klavulanové ve formě perorální suspenze.

Doporučené dávky:

- 25 mg/3,6 mg/kg/den až 45 mg/6,4 mg/kg/den rozdělených do dvou dílčích dávek,
- vyšší dávka (u infekcí, jako je otitis media, sinusitida, infekce dolních cest dýchacích): až 70 mg/10 mg/kg/den rozdělených do dvou dílčích dávek.

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje pro dávky vyšší než 45 mg/6,4 mg/kg/den přípravku Betamox Plus s poměrem léčivých látek 7:1 u dětí do 2 let.

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje pro formulace přípravku Betamox Plus s poměrem léčivých látek 7:1 u dětí mladších než 2 měsíce. V důsledku toho nelze pro tuto věkovou skupinu vydat žádné doporučení pro dávkování.

Starší pacienti

Není nutná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

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

U pacientů s clearance kreatininu (CrCl) nižší než 30 ml/min se použití formulací kombinace amoxicilinu/kyseliny klavulanové s poměrem amoxicilinu a kyseliny klavulanové 7:1 nedoporučuje, a proto nejsou k dispozici žádná doporučení pro úpravu dávky.

Porucha funkce jater

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

Způsob podání

Přípravek Betamox Plus 400 je určen k perorálnímu podání.

Přípravek se užívá na začátku jídla, aby se minimalizovala případná gastrointestinální intolerance a optimalizovala absorpce amoxicilinu a kyseliny klavulanové.

Terapii lze zahájit parenterálním podáváním podle SmPC pro intravenózní formulace a pak pokračovat podáváním perorálního přípravku.

Příprava perorální suspenze: Protřepejte lahvičku, aby byl prášek volně sypký. Přidejte malé množství vody a protřepejte. Přidejte další vodu až po rysku a protřepejte. Protřepejte lahvičku před každým použitím (viz bod 6.6).

K přesnému odměření dávky použijte odměrku, která je součástí balení.

Pokyny k použití dávkovací stříkačky viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

Závažná okamžitá hypersenzitivní reakce (např. anafylaxe) na jiná beta-laktamová antibiotika (např. cefalosporiny, karbapenemy, monobaktamy) v anamnéze.

Žloutenka/porucha funkce jater v důsledku užívání amoxicilinu/kyseliny klavulanové v anamnéze (viz bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby přípravkem Betamox Plus 400 je třeba získat podrobnou anamnézu předchozích hypersenzitivních reakcí na peniciliny, cefalosporiny nebo jiná beta-laktamová antibiotika (viz body 4.3 a 4.8).

U pacientů léčených penicilinem byly hlášeny závažné, ojediněle fatální hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktoidních a závažných kožních nežádoucích reakcí). Tyto reakce se častěji vyskytují u osob s hypersenzitivitou na penicilin v anamnéze a u atopiků. Pokud se alergická reakce vyskytne, léčba amoxicilinem a kyselinou klavulanovou musí být přerušena a zahájí se vhodná alternativní léčba.

Pokud se prokáže, že infekce je způsobena organismy citlivými na amoxicilin, je třeba zvážit převedení z amoxicilinu/kyseliny klavulanové na samotný amoxicilin v souladu s oficiálními doporučeními.

Tuto formulaci přípravku Betamox Plus 400 není vhodné podávat v případech, kdy existuje vysoké riziko, že patogeny, které se pravděpodobně podílejí na infekci, mají sníženou citlivost nebo jsou dokonce rezistentní k beta-laktamovým antibiotikům, přičemž snížená citlivost nebo rezistence není zprostředkována beta-laktamázi citlivými na inhibici kyselinou klavulanovou (např. penicilin-rezistentní *S. pneumoniae*).

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo při podávání vysokých dávek se mohou objevit křeče (viz bod 4.8).

Podávání kombinace amoxicilinu/kyseliny klavulanové je třeba se vyhnout v případě podezření na infekční mononukleózu, protože v takových případech je s užíváním amoxicilinu spojen výskyt morbiliformní vyrážky.

Současné podávání alopurinolu během léčby amoxicilinem může zvýšit pravděpodobnost výskytu alergických kožních reakcí.

Dlouhodobé podávání přípravku Betamox Plus 400 může příležitostně vést k pomnožení necitlivých mikroorganismů.

Na začátku léčby se může objevit generalizovaný erytém spojený s výskytem pustul doprovázený horečnatým stavem, což může být příznakem akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.8). Tato reakce vyžaduje ukončení podávání přípravku Betamox Plus 400 a kontraindikuje jakékoli následné podávání amoxicilinu.

Kombinace amoxicilinu/kyseliny klavulanové má být používána s opatrností u pacientů s prokázanou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.8).

Jaterní příhody byly hlášeny převážně u mužů a starších pacientů a mohou souviset s prodlouženou léčbou. Tyto příhody byly u dětí hlášeny velmi vzácně. V celé populaci se známky a příznaky obvykle objeví během léčby nebo krátce po ní, ale v některých případech se mohou projevit až za několik týdnů po ukončení léčby. Obvykle jsou reverzibilní. Jaterní příhody mohou být závažné a ve velmi vzácných případech byly hlášeny i fatální případy. Téměř vždy k tomu docházelo u pacientů v závažném stavu nebo užívajících souběžně léky, o nichž je známo, že mají potenciální nežádoucí účinky ovlivňující jaterní funkce (viz bod 4.8).

Byla hlášena pseudomembranózní kolitida související s podáváním širokospektrých antibiotik včetně amoxicilinu/kyseliny klavulanové, jejíž závažnost se může pohybovat od mírné až po život ohrožující (viz bod 4.8). Proto je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů, u kterých se po podání antibiotik objeví průjem. Pokud se objeví kolitida související s antibiotiky, je třeba okamžitě přerušit podávání přípravku Betamox Plus 400, musí proběhnout konzultace s lékařem, a je třeba zahájit odpovídající léčbu. Podávání antiperistaltik je v této situaci kontraindikováno.

Během prodloužené léčby se doporučuje pravidelně kontrolovat funkce orgánových systémů, včetně funkce ledvin, jater a krevetvorby.

Vzácně bylo hlášeno prodloužení protrombinového času u pacientů užívajících amoxicilin/kyselinu klavulanovou. Proto má být při současném podávání antikoagulancií pacient pečlivě sledován. K udržení požadované úrovně antikoagulace může být nutná úprava dávky perorálních antikoagulancií (viz bod 4.5).

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

U pacientů se sníženou diurézou se velmi vzácně vyskytla krystalurie, převážně při parenterální léčbě. Při podávání vysokých dávek amoxicilinu je třeba udržovat dostatečný příjem tekutin a výdej moči, aby se snížilo riziko možné amoxicilinové krystalurie. U pacientů se zavedeným močovým katétreem je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (viz bod 4.9).

Ke stanovení přítomnosti glukózy v moči během léčby amoxicilinem má být použita enzymatická glukózaoxidázová metoda. Při použití neenzymatických metod může dojít k falešně pozitivním výsledkům.

Přítomnost kyseliny klavulanové v přípravku Betamox Plus 400 může vést k nespecifické vazbě IgG a albuminu na membrány erytrocytů, což vede k falešně pozitivním výsledkům Coombsova testu.

Byly hlášeny případy positivity testů využívajících EIA testu Platelia *Aspergillus* od společnosti Bio-Rad Laboratories u pacientů, kteří dostávali amoxicilin/kyselinu klavulanovou a u nichž bylo následně zjištěno, že nebyli infikováni tímto mikroorganismem. Při použití EIA testu Platelia *Aspergillus* od společnosti Bio-Rad Laboratories byly hlášeny zkřížené reakce s non-*Aspergillovými* polysacharidy a polyfuranózy. Proto je nutno pozitivní výsledky testů u pacientů, kteří dostávají amoxicilin/kyselinu klavulanovou, interpretovat s opatrností a potvrdit je dalšími diagnostickými metodami.

Betamox Plus 400 obsahuje aspartam (E 951), který je zdrojem fenylalaninu. U pacientů s fenylketonurií má být tento léčivý přípravek podáván s opatrností.

Betamox Plus 400 obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Perorální antikoagulancia

Perorální antikoagulancia a penicilinová antibiotika jsou v klinické praxi široce používána bez hlášených interakcí. V odborné literatuře se však objevují případy zvýšeného mezinárodního normalizovaného poměru u pacientů užívajících acenokumarol nebo warfarin, kterým byla předepsána léčba amoxicilinem. Pokud je současné užívání nezbytné, je třeba při současném podávání nebo po ukončení léčby amoxicilinem pečlivě monitorovat protrombinový čas nebo mezinárodní normalizovaný poměr. Kromě toho může být nezbytná úprava dávky perorálních antikoagulancií (viz body 4.4 a 4.8).

Methotrexát

Peniciliny mohou snižovat vylučování methotrexátu a způsobit tak potenciální zvýšení jeho toxicity.

Probenecid

Současné podávání s probenecidem se nedoporučuje. Probenecid snižuje renální tubulární sekreci amoxicilinu. Současné užívání probenecidu s amoxicilinem/kyselinou klavulanovou může vést ke zvýšeným a přetrvávajícím hladinám amoxicilinu, nikoli však kyseliny klavulanové, v krvi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky, pokud jde o březost, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Omezené údaje týkající se používání amoxicilinu/kyseliny klavulanové během těhotenství u lidí nenaznačují zvýšené riziko vrozených vývojových vad. V jedné studii u žen s předčasnou rupturou plodových obalů před koncem těhotenství byly hlášeny případy, kdy profylaktická léčba amoxicilinem/kyselinou klavulanovou může být spojena se zvýšeným rizikem nekrotizující enterokolitidy u novorozenců. Stejně jako u všech ostatních léků je třeba se vyhnout užívání přípravku Betamox Plus 400 během těhotenství, pokud lékař nepovažuje jeho předepsání za naprosto nezbytné.

Kojení

Obě léčivé látky se vylučují do mateřského mléka (o účincích kyseliny klavulanové na kojené děti není nic známo). Proto v případě, že se u kojeného dítěte objeví průjem a mykotické infekce sliznic, je třeba kojení přerušit. Je třeba vzít v úvahu možnost senzibilizace. Kombinace amoxicilinu/kyseliny klavulanové má být podávána v období kojení pouze po zhodnocení poměru rizika a přínosu lékařem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou průjem, nauzea a zvracení.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích a po uvedení přípravku Betamox Plus 400 na trh seřazené podle tříd orgánových systémů MedDRA.

Pro určování frekvence byla použita následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace:	
Mukokutánní kandidóza	Časté
Přerůstání necitlivých organismů	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému:	
Reverzibilní leukopenie (včetně neutropenie) nebo trombocytopenie	Vzácné
Trombocytopenie	Vzácné
Reverzibilní agranulocytóza	Není známo
Hemolytická anemie	Není známo
Prodloužení doby krvácení a protrombinového času ¹	Není známo
Poruchy imunitního systému ¹⁰ :	
Angioneurotický edém	Není známo
Anafylaxe	Není známo
Syndrom podobný sérové nemoci	Není známo
Hypersenzitivní vaskulitida	Není známo
Poruchy nervového systému:	
Závrať	Méně časté
Bolest hlavy	Méně časté
Reverzibilní hyperaktivita	Není známo
Křeče ²	Není známo
Gastrointestinální poruchy:	
Průjem	Časté
Nauzea ³	Časté
Zvracení	Časté
Poruchy trávení	Méně časté

Kolitida související s léčbou antibiotiky ⁴	Není známo
Černé zbarvení jazyka, který se zdá být ochlupený	Není známo
Změna zbarvení zubů ¹¹	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest:	
Zvýšení hladin AST a/nebo ALT ⁵	Méně časté
Hepatitis ⁶	Není známo
Cholestatická žloutenka ⁶	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň ⁷ :	
Kožní vyrážka	Méně časté
Svědění	Méně časté
Kopřivka	Méně časté
Erythema multiforme	Vzácné
Stevensův-Johnsonův syndrom	Není známo
Toxická epidermální nekrolýza	Není známo
Bulózní exfoliativní dermatitida	Není známo
Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) ⁹	Není známo
Léková reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS)	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest:	
Intersticiální nefritida	Není známo
Krystalurie ⁸	Není známo
¹ Viz bod 4.4 ² Viz bod 4.4 ³ Nauzea je nejčastěji spojena s vyššími perorálními dávkami. Pokud se gastrointestinální reakce vyskytnou, lze je omezit podáním amoxicilinu/kyseliny klavulanové na začátku jídla. ⁴ Včetně pseudomembranózní kolitidy a hemoragické kolitidy (viz bod 4.4) ⁵ U pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky bylo zaznamenáno mírné zvýšení hladin AST a/nebo ALT, význam tohoto nálezu však není znám. ⁶ Tyto nežádoucí účinky byly zaznamenány u dalších penicilinů a cefalosporinů (viz bod 4.4). ⁷ Dojde-li k výskytu hypersenzitivní kožní reakce, musí se léčba přerušit (viz bod 4.4). ⁸ Viz bod 4.9 ⁹ Viz bod 4.3 ¹⁰ Viz bod 4.4 ¹¹ Povrchová změna zbarvení zubů byla u dětí hlášena velmi vzácně. K prevenci vzniku změn zbarvení zubů napomáhá pečlivá zubní hygiena a již vzniklé změny se dají odstranit čištěním zubů.	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky a známky předávkování

Mohou se objevit gastrointestinální příznaky a poruchy rovnováhy tekutin a elektrolytů. V souvislosti s amoxicilinem byla pozorována krystalurie způsobující v některých případech až renální selhání (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo při podávání vysokých dávek se mohou objevit křeče.

Amoxicilin se může vysrážet v močových katétrech, zejména po podání vysokých dávek. Je třeba pravidelně kontrolovat průchodnost katétrů (viz bod 4.4).

Léčba intoxikace

Gastrointestinální příznaky je třeba léčit symptomaticky a věnovat pozornost vodní a elektrolytové rovnováze.

Amoxicilin/kyselinu klavulanovou lze z oběhu odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Amoxicilin je polosyntetický penicilin (beta-laktamové antibiotikum), který inhibuje jeden nebo více enzymů (v literatuře označovaných jako proteiny vázající penicilin, PBP) účastnících se biosyntézy bakteriálního peptidoglykanu. Tento biopolymer je integrální strukturální složkou bakteriální buněčné stěny, jejíž funkce souvisí s udržováním tvaru a integrity buňky. Inhibice syntézy peptidoglykanu vede k oslabení buněčné stěny, po němž obvykle následuje buněčný rozpad a bakteriální smrt.

Amoxicilin je citlivý na degradaci beta-laktamázi produkovanými rezistentními bakteriemi, a proto spektrum účinnosti samotného amoxicilinu nezahrnuje organismy, které tyto enzymy produkují.

Kyselina klavulanová je beta-laktamové antibiotikum, strukturně příbuzné penicilinům, které má schopnost inhibovat širokou škálu enzymů beta-laktamáz běžných u mikroorganismů rezistentních k penicilinům a cefalosporinům, a tím zabraňuje degradaci amoxicilinu. Kyselina klavulanová samotná nemá žádný klinicky využitelný antibakteriální účinek.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Časový interval, po který se koncentrace léčiva udržuje nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace MIC ($T > MIC$), je považován za nejdůležitější parametr účinnosti amoxicilinu.

Mechanismy rezistence

Existují dva hlavní mechanismy rezistence na amoxicilin/kyselinu klavulanovou:

- Inaktivace bakteriálními beta-laktamázi, které nejsou inhibovány kyselinou klavulanovou, včetně tříd B, C a D.
- Změna PBP, která snižuje afinitu antibakteriální látky k cílové buňce.

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

Hraniční koncentrace

Hraniční minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro amoxicilin/kyselinu klavulanovou jsou určeny Evropským výborem pro stanovení antimikrobiální citlivosti (EUCAST).

Patogen	Hraniční hodnoty citlivosti (µg/ml) ¹		
	Citlivé ¹	Středně citlivé ²	Rezistentní
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koaguláza-negativní stafylokoky ²	≤ 0,25		> 0,25
<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
Gramnegativní anaeroby ¹	≤ 4	8	> 8
Grampozitivní anaeroby ¹	≤ 4	8	> 8
Hraniční hodnoty druhově nespécifické ¹	≤ 2	4-8	> 8
¹ Uváděné hodnoty se týkají koncentrací amoxicilinu. Pro účely testování citlivosti se používají fixní koncentrace kyseliny klavulanové 2 mg/l. ² Uváděné hodnoty se týkají oxacilinu. ³ Hraniční hodnoty uvedené v tabulce vycházejí z limitních hraničních hodnot pro ampicilin. ⁴ Hraniční hodnota rezistentních kmenů R>8 mg/l zaručuje, že všechny izoláty s mechanismem rezistence jsou hlášeny jako rezistentní. ⁵ Hraniční hodnoty uvedené v tabulce vycházejí z hraničních hodnot pro benzylpenicilin.			

Prevalence rezistence se může u jednotlivých druhů lišit geograficky i v čase a informace o lokální rezistenci jsou proto žádoucí, zejména při léčbě závažných infekcí. Podle potřeby může být nutné vyžádat si doporučení odborníka v případech, kdy místní prevalence rezistence je taková, že užitečnost léčiva je přinejmenším u některých typů infekcí sporná.

Obvykle citlivé druhy

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilin)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes a další beta-hemolytické streptokoky

Skupina *Streptococcus viridans*

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaerobní mikroorganismy

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Druhy, u kterých může být získána rezistence problémem

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Enterococcus faecium[§]

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Přirozeně rezistentní organismy

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Další mikroorganismy

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

[§] Přirozená střední citlivost při absenci získaných mechanismů rezistence.

[£] Všechny stafylokoky rezistentní na meticilin jsou rezistentní na amoxicilin/kyselinu klavulanovou.

¹ Infekce způsobené bakterií *Streptococcus pneumoniae* rezistentní na penicilin nemají být léčeny touto kombinací amoxicilinu/kyseliny klavulanové (viz body 4.2 a 4.4).

² V některých evropských zemích byly hlášeny kmeny se sníženou citlivostí, a to s frekvencí vyšší než 10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Amoxicilin a kyselina klavulanová jsou plně disociovány ve vodném roztoku o fyziologickém pH. Obě složky se rychle a snadno vstřebávají po perorálním podání. Absorpce amoxicilinu a kyseliny klavulanové je optimalizována, pokud jsou užívány na začátku jídla. Po perorálním podání je biologická dostupnost amoxicilinu a kyseliny klavulanové přibližně 70 %. Plazmatické profily obou složek jsou podobné a doba do dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max}) je v obou případech přibližně jedna hodina.

Následující tabulka uvádí farmakokinetické údaje získané ve studii, ve které byly podávány tablety amoxicilinu/kyseliny klavulanové (875 mg/125 mg, 2x denně) nalačno skupinám zdravých dobrovolníků:

PRŮMĚRNÉ HODNOTY FARMAKOKINETICKÝCH PARAMETRŮ

Podaná látka	Dávka (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max}^* (h)	AUC (0-24 h) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	T1/2 (h)
Amoxicilin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 $\pm 2,78$	1,50 (1,0-2,5)	53-52 $\pm 12,31$	1,19 $\pm 0,21$
Kyselina klavulanová					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 $\pm 0,99$	1,25 (1,0-2,0)	10,16 $\pm 3,04$	0,96 $\pm 0,12$
AMX – amoxicilin, CA – kyselina klavulanová * medián (rozmezí)					

Sérové koncentrace amoxicilinu dosažené po podání přípravku Betamox Plus 400 jsou podobné koncentracím dosaženým při perorálním podávání ekvivalentních dávek samotného amoxicilinu.

Distribuce

Studie ukázaly, že přibližně 25 % celkového plazmatického množství kyseliny klavulanové a 18 % celkového plazmatického množství amoxicilinu se váže na bílkoviny. Zdánlivý distribuční objem je přibližně 0,3-0,4 l/kg pro amoxicilin a přibližně 0,2 l/kg pro kyselinu klavulanovou.

Po intravenózním podání lze terapeutické koncentrace amoxicilinu a kyseliny klavulanové detekovat ve žlučníku, abdominální tkáni, kůži, tukové a svalové tkáni; tekutiny s terapeutickými koncentracemi

zahrnují peritoneální a synoviální tekutinu, žluč a hnís. Amoxicilin není dostatečně distribuován do cerebrospinální tekutiny.

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána tkáňová retence obou látek. Amoxicilin, stejně jako většinu penicilinů, lze detekovat v mateřském mléce. V mateřském mléce lze rovněž detekovat stopová množství klavulanátu (viz bod 4.6).

Reprodukční studie na zvířatech prokázaly, že amoxicilin i kyselina klavulanová prostupují placentární bariérou (viz bod 4.6).

Biotransformace

Amoxicilin je částečně vylučován močí ve formě neaktivní kyseliny penicilinové v množství odpovídajícím 10-25 % podané počáteční dávky. Kyselina klavulanová je u člověka je rozsáhle metabolizována a vylučuje se močí, stolicí a ve formě oxidu uhličitého vylučovaného plicní ventilací.

Eliminace

Stejně jako u ostatních penicilinů se amoxicilin vylučuje převážně renální cestou, zatímco eliminace klavulanátu probíhá renálními i nerenálními mechanismy.

Průměrný eliminační poločas amoxicilinu/kyseliny klavulanové je u zdravých osob přibližně jedna hodina a průměrná celková clearance přibližně 25 l/h. Během prvních 6 hodin po podání jedné tablety amoxicilinu/kyseliny klavulanové 250 mg/125 mg nebo 500 mg/125 mg se přibližně 60-70 % amoxicilinu a přibližně 40-65 % kyseliny klavulanové vyloučí močí v nezměněné formě. Několik studií prokázalo vylučování amoxicilinu močí v rozmezí 50-85 % a kyseliny klavulanové v rozmezí 27-60 % během 24 hodin. V případě kyseliny klavulanové se největší množství léčiva vyloučí během 2 hodin po podání.

Současné užívání probenecidu prodlužuje vylučování amoxicilinu, nikoli však renální vylučování kyseliny klavulanové (viz bod 4.5).

Věk

Eliminační poločas amoxicilinu se u dětí ve věku od 3 měsíců do 2 let neliší ve srovnání se staršími dětmi a dospělými a vykazuje konzistentní hodnoty při podávání denně nebo dvakrát denně, aniž by se projevovala výrazná kumulace. Klinické zkušenosti nezjistily rozdíly v reakcích mezi mladšími a staršími pacienty, nelze však vyloučit zvýšenou citlivost některých starších jedinců. Vzhledem k vyšší prevalenci snížené funkce ledvin u starších pacientů je třeba věnovat pozornost volbě dávky a může být užitečné monitorovat renální funkce.

Pohlaví

Při perorálním podávání přípravku Betamox Plus 400 dobrovolníkům mužského a ženského pohlaví nemělo pohlaví žádný významný vliv na farmakokinetiku amoxicilinu ani kyseliny klavulanové.

Porucha funkce ledvin

Celková sérová clearance amoxicilinu/kyseliny klavulanové klesá proporcionálně se snižující se funkcí ledvin. Snížení clearance je výraznější u amoxicilinu než u kyseliny klavulanové, protože amoxicilin je ve větší míře vylučován ledvinami. Dávkování při poruše funkce ledvin je tedy třeba upravit tak, aby se zabránilo nežádoucí kumulaci amoxicilinu, a přitom byly udrženy adekvátní hladiny kyseliny klavulanové.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je třeba dávkování volit s opatrností a pravidelně monitorovat jaterní funkce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Studie toxicity po opakovaném podávání amoxicilinu/kyseliny klavulanové psům prokázaly podráždění žaludku, zvracení a změnu barvy jazyka.

S přípravkem Betamox Plus 400 ani s jeho složkami nebyly provedeny studie kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aspartam (E 951)
Ovocné aroma
Xanthanová klovatina
Hypromelóza
Sacharóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Kyselina jantarová

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po rekonstituci: 10 dní. Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jantarově zbarvená skleněná lahvička s bezpečnostním uzávěrem z polyethylenu o vysoké hustotě, balená v krabici, dodávaná s odměrnou lžičkou nebo dávkovací stříkačkou. K dispozici jsou balení pro rekonstituci 60 ml, 70 ml a 100 ml perorální suspenze.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Příprava perorální suspenze: Protřepejte lahvičku, aby byl prášek volně sypký. Přidejte malé množství vody a protřepejte. Přidejte další vodu až po rysku a protřepejte. Protřepejte lahvičku před každým použitím.

K odměření správného množství suspenze použijte odměrku přiloženou v balení (odměrnou lžičku nebo dávkovací stříkačku). Může být nutné odměrku několikrát doplnit, aby byla podána celá předepsaná dávka.

Návod k použití dávkovací stříkačky:

1. Připravenou suspenzi dobře protřepejte.
2. Otevřete lahvičku a nasadte stříkačku zacvaknutím adaptéru do hrdla lahvičky.
3. Obráťte lahvičku a odeberte předepsané množství suspenze tahem za píst stříkačky. Dávkovací stříkačka je odstupňována v ml.
4. Obráťte lahvičku zpět dnem dolů a vyjměte stříkačku z adaptéru, který zůstane nasazen v hrdle lahvičky.
5. Podejte lék stříkačkou přímo do úst dítěte.
6. Nasadte zpět uzávěr lahvičky a stříkačku po použití umyjte.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratórios Atral, S.A.
Rua da Estação, n.º s 1 e 1A
2600-726 Castanheira do Ribatejo
Portugalsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Registrační číslo: 4273694 – 60 ml, prášek pro perorální suspenzi, 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml, lahvička z jantarového skla

Registrační číslo: 5720727 – 70 ml, prášek pro perorální suspenzi, 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml, lahvička z jantarového skla

Registrační číslo: 4273793 – 100 ml, prášek pro perorální suspenzi, 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml, lahvička z jantarového skla

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. ledna 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 18. listopadu 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. května 2022