

29. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Betaklav, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

29100

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betaklav

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Betaklav 500 mg/125 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg amoxicillin (som amoxicillintrihydrat) og 125 mg clavulansyre (som kaliumclavulanat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

De filmovertrukne tabletter er hvide og kapselformede. Den ene side er præget med ”I 06” og den anden side er blank. Tablettens længde er 19,40 ± 0,10 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Betaklav er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne og børn (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1):

* Akut bakteriel sinusitis (adækvat diagnosticeret)
* Akut otitis media
* Akutte exacerbationer af kronisk bronkitis (adækvat diagnosticeret)
* Pneumoni erhvervet uden for hospital
* Cystitis
* Pyelonephritis
* Infektioner i hud og bløddele især cellulitis, dyrebid, svær dental absces med spredende cellulitis.
* Knogle- og ledinfektioner, især osteomyelitis

De officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antibiotika bør følges.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Nedenstående doser udtrykkes i indholdet af amoxicillin/clavulansyres indhold med undtagelse af doser, hvor enkeltstof er angivet.

Ved dosering af Betaklav til behandling af den pågældende infektion bør der tages højde for følgende:

* Forventede patogener og deres formodede følsomhed over for antibakterielle midler (se pkt. 4.4)
* Infektionens sværhedsgrad og infektionssted
* Patientens alder, vægt og nyrefunktion i henhold til nedenstående

Anvendelse af alternative formuleringer af Betaklav (f.eks. formuleringer som indeholder større dosis af amoxicillin og/eller ændret forhold mellem amoxicillin og clavulansyre) bør overvejes om nødvendigt (se pkt. 4.4 og 5.1).

Til voksne og børn ≥ 40 kg giver denne Betaklav formulering en samlet daglig dosis på 1500 mg amoxicillin/375 mg clavulansyre, når der administreres som anbefalet nedenfor. For børn <40 kg giver denne formulering af Betaklav en maksimal daglig dosis på 2400 mg amoxicillin/600 mg clavulansyre, når der administreres som anbefalet nedenfor.

Hvis en højere dosis amoxicillin er påkrævet, anbefales det at vælge en anden formulering af amoxicillin/clavulansyre for at undgå administration af unødvendigt høje dagsdoser af clavulansyre (se pkt. 4.4 og 5.1).

Behandlingsvarigheden bør fastlægges i henhold til patientens respons. Nogle infektioner (f.eks. osteomyelitis) kræver en længere behandlingsperiode. Behandlingsvarigheden bør sædvanligvis ikke overskride 14 dage uden ny vurdering (se pkt. 4.4 for forlænget behandling).

Voksne og børn ≥ 40 kg

én 500 mg/125 mg dosis tre gange daglig

*Pædiatrisk population*

Børn < 40 kg

Børn kan behandles med Betaklav filmovertrukne tabletter eller amoxicillin/clavulansyre suspensioner.

20 mg/5 mg/kg/dag til 60 mg/15 mg/kg/dag givet i tre adskilte doser.

Da tabletterne ikke kan deles må børn under 25 kg ikke behandles med Betaklav filmovertrukne tabletter.

Tabellen nedenfor angiver den modtagne dosis (mg/kg kropsvægt) hos børn, der vejer mellem 25 kg og 40 kg efter administration af en enkelt 500/125 mg tablet.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Kropsvægt [kg] | 40 | 35 | 30 | 25 | Anbefalet enkeltdosis [mg/kg kropsvægt]  (se ovenfor) |
| Amoxicillin [mg/kg kropsvægt] pr enkelt- dosis (1 tablet) | 12,5 | 14,3 | 16,7 | 20,0 | 6,67 – 20 |
| Clavulansyre [mg/kg kropsvægt] pr enkelt-dosis (1 tablet) | 3,1 | 3,6 | 4,2 | 5,0 | 1,67 - 5 |

Børn på 6 år og derunder eller børn som vejer under 25 kg bør fortrinsvist behandles med amoxicillin/clavulansyre suspension.

Der foreligger ingen kliniske data for amoxicillin/clavulansyre formuleringer i forholdet 4:1 til børn under 2 år i doser på over 40 mg/10 mg/kg/dag.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjusteringer er baseret på det maksimalt anbefalede niveau for amoxicillin.

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med en kreatininclearance (CrCl) på mere end 30 ml/min.

*Voksne og børn* ≥ *40 kg*

|  |  |
| --- | --- |
| CrCl: 10-30 ml/min | 500 mg/125 mg to gange daglig |
| CrCl < 10 ml /min | 500 mg/125 mg én gang daglig |
| Hæmodialyse | 500 mg/125 mg hver 24. time, plus 500 mg/125 mg under dialyse, og gentaget ved dialyseafslutning (da koncentrationerne af både amoxicillin og clavulansyre formindskes under dialyse) |

*Børn < 40 kg*

|  |  |
| --- | --- |
| CrCl: 10-30 ml/min | 15 mg/3,75 mg/kg to gange daglig (maximalt 500 mg/125 mg to gange daglig). |
| CrCl < 10 ml /min | 15 mg/3,75 mg/kg én gang daglig (maximalt 500 mg/125 mg). |
| Hæmodialyse | 15 mg/3,75 mg/kg pr. dag én gang daglig  Før hæmodialyse 15 mg/3,75 mg/kg. For at opretholde plasmaniveauet for lægemidlet, bør man give endnu en dosis 15 mg/3,75 mg/kg efter endt hæmodialyse. |

*Nedsat leverfunktion*

Forsigtig dosering. Leverfunktionen monitoreres regelmæssigt (se pkt. 4.3 og 4.4).

Administration

Betaklav er til oral anvendelse.

Gives i starten af et måltid for at nedsætte risikoen for gastrointestinal intolerance.

Behandling må gerne påbegyndes parenteral i henhold til produktresuméet for IV-formuleringen og herefter forsætte med orale formuleringer.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer, penicilliner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Tidligere alvorlig akut overfølsomhedsreaktion (f.eks. anafylaksi) over for andre betalaktamaser (f.eks. et cefalosporin, carbapenem eller monobaktam).

Tidligere gulsot/nedsat leverfunktion i forbindelse med indtagelse af amoxicillin/clavulansyre (se pkt. 4.8).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Inden behandling med amoxicillin/clavulansyre påbegyndes, skal patienten omhyggeligt udspørges om tidligere overfølsomhedsreaktioner over for penicilliner, cefalosporiner eller andre betalaktamantibiotika (se pkt. 4.3 og 4.8).

Alvorlige, til tider dødelige, overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktoide og svære kutane bivirkninger), er rapporteret hos patienter i penicillinbehandling. Overfølsomhedsreaktioner kan også udvikle sig til Kounis-syndrom, en alvorlig allergisk reaktion, der kan føre til myokardieinfarkt (se pkt. 4.8). Disse reaktioner forekommer oftest hos patienter med tidligere overfølsomhed over for penicillin og hos atopiske patienter. Hvis en allergisk reaktion optræder, skal behandling med amoxicillin/clavulansyre omgående seponeres og erstattes af en anden relevant behandling.

Lægemiddelfremkaldt enterokolitis-syndrom (DIES) er primært blevet rapporteret hos børn, der får amoxicillin/clavulansyre (se pkt. 4.8). DIES er en allergisk reaktion med det førende symptom langvarig opkastning (1-4 timer efter lægemiddel indtagelse) i fravær af allergiske hud- eller luftvejssymptomer. Yderligere symptomer kan omfatte mavesmerter, diarré, hypotension eller leukocytose med neutrofili. Der har været alvorlige tilfælde, herunder progression til shock.

Hvis en infektion viser sig at skyldes en amoxicillinfølsom mikroorganisme, bør man overveje at skifte fra behandling med amoxicillin/clavulansyre til en amoxicillinbehandling i overensstemmelse med de officielle retningslinjer.

Denne formulering af Betaklav er ikke velegnet, når der er høj risiko for, at de formodede patogener er resistente over for betalaktamaser, hvor resistensen ikke skyldes betalaktamaser, som er følsomme for hæmning af clavulansyre. Denne formulering bør ikke anvendes til behandling af penicillinresistente *S. pneumoniae*.

Kramper kan forekomme hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos patienter, der får høje doser (se pkt. 4.8).

Behandling med amoxicillin/clavulansyre bør undgås ved mistanke om infektiøs mononukleose, da et morbiliformt udslæt er blevet forbundet med denne tilstand efter brug af amoxicillin.

Samtidig brug af allopurinol under behandling med amoxicillin kan øge sandsynligheden for allergiske hudreaktioner.

Længerevarende brug kan til tider resultere i overvækst af ikke-følsomme bakterier.

Hvis der i begyndelsen af behandlingen opstår et febrilt generaliseret erytem med ledsagende pustula kan det være et symptom på akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.8). Denne reaktion kræver at Betaklav seponeres og kontraindicerer enhver efterfølgende administration af amoxicillin.

Amoxicillin/clavulansyre bør anvendes med forsigtighed til patienter med tegn på nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.8).

Symptomer fra leveren er hovedsaligt rapporteret hos mænd og ældre patienter i forbindelse med langvarig behandling. Disse bivirkninger er meget sjældent rapporteret hos børn. I alle befolkningsgrupper viser symptomer og tegn sig typisk under behandlingen eller kort tid efter, men i enkelte tilfælde kan der gå op til flere uger efter at behandlingen er afsluttet. Disse symptomer er sædvanligvis reversible. Bivirkninger fra leveren kan være alvorlige og i meget sjældne tilfælde har der været rapporteret dødsfald. Disse er næsten altid sket hos patienter med alvorlig bagvedliggende sygdom eller ved samtidig indtagelse af anden medicin, der er kendt for at påvirke leveren (se pkt. 4.8).

Colitis associeret med antibiotika er rapporteret for næsten alle antibakterielle præparater og kan forekomme i varierende sværhedsgrad fra mild til livstruende (se pkt. 4.8). Det er derfor vigtigt at tage denne diagnose i betragtning hos patienter, der får diarré under eller efter antibiotikabehandling. Hvis der opstår colitis associeret med antibiotika, skal behandlingen med Betaklav seponeres med det samme, og en læge skal konsulteres og passende behandling skal initieres. Peristaltikhæmmende lægemidler er kontraindiceret i denne situation.

Ved langvarig behandling tilrådes regelmæssig kontrol af patientens vitale organer, inklusive nyre-, lever- og hæmatopoietiske funktioner.

Forlænget protrombintid er i sjældne tilfælde rapporteret hos patienter i behandling med amoxicillin/clavulansyre. Ved samtidig behandling med antikoagulantia bør passende monitorering foretages. Dosisjustering af orale antikoagulantia kan være nødvendig for at opretholde det ønskede antikoagulansniveau (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hos patienter med nedsat nyrefunktion bør dosis justeres iht. kreatininclearance (se pkt. 4.2).

Krystaluri (herunder akut nyreskade) kan ses i meget sjældne tilfælde hos patienter med nedsat urinudskillelse, især ved parenteral administration. Ved administration af høje doser amoxicillin anbefales det at opretholde tilstrækkeligt væskeindtag og urinudskillelse for at nedsætte risikoen for udkrystallisering af amoxicillin. Hos patienter med blærekateter bør katetrets funktion kontrolleres regelmæssigt (se pkt. 4.8 og 4.9).

Det anbefales altid at anvende en enzymatisk glucose-oxidasetest til at undersøge tilstedeværelsen af glucose i urinen hos patienter i behandling med amoxicillin. Ikke-enzymatiske tests giver ofte falsk positive resultater.

Tilstedeværelsen af clavulansyre i Betaklav kan forårsage en uspecifik binding af IgG og albumin til de røde cellemembraner, hvilket kan resultere i en falsk positiv Coombs test.

Der har været rapporteret positive testresultater ved brug af Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test hos patienter i behandling med amoxicillin/clavulansyre, som efterfølgende blev fundet at være uden *Aspergillus*-infektion. Krydsreaktioner med non-*Aspergillus* polysaccharider og polyfuranoser med Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test er rapporteret. Derfor bør positive testresultater hos patienter i behandling med amoxicillin/clavulansyre fortolkes med forsigtighed og bekræftes med andre diagnostiske metoder.

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Orale antikoagulantia

Orale antikoagulantia og penicilliner har været brugt i stort omfang i praksis uden rapportering af interaktioner. Litteraturen viser dog tilfælde af forhøjet INR (International Normalized Ratio) hos patienter i behandling med acenocoumarol eller warfarin og amoxicillin. Hvis samtidig administration er nødvendig, bør protrombintiden eller INR nøje monitoreres, når amoxicillinbehandling initieres eller seponeres. Derudover kan det blive nødvendigt at regulere dosis af antikoagulans (se pkt. 4.4 og 4.8).

Methotrexat

Penicilliner kan nedsætte udskillelsen af methotrexat og derved potentielt øge toksiciteten.

Probenecid

Samtidig brug med probenecid kan ikke anbefales. Probenecid nedsætter den renale tubulære udskillelse af amoxicillin. Samtidig brug af probenecid kan føre til forhøjede og forlængede serumkoncentrationer af amoxicillin, men ikke af clavulansyre.

Mycophenolatmofetil

For patienter i behandling med mycophenolatmofetil er der i forbindelse med opstart af behandling med oral amoxicillin/clavulansyre rapporteret om reduceret præ-dosis koncentration af den aktive metabolit mycophenolsyre (MPA) på cirka 50%. Denne ændring i præ-dosis niveauet angiver ikke nødvendigves en korrekt ændring i den overordnede MPA eksponering. Det er derfor ikke nødvendigt at ændre dosis af mycophenolatmofetil med mindre der er kliniske tegn på graft dysfunktion. Patienten bør dog monitoreres tæt i forbindelse med kombination med antibiotika samt efter endt behandling.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på graviditet, embryonets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Data for anvendelse af amoxicillin/clavulansyre hos et begrænset antal gravide kvinder indikerer ingen forhøjet risiko for medfødte misdannelser. I en enkelt undersøgelse omfattende kvinder med for tidlig perforering af fosterhinden er profylaktisk behandling med amoxicillin/clavulansyre blevet forbundet med øget risiko for nekrotiserende enterocolitis hos neonatale. Anvendelse bør undgås under graviditet medmindre lægen vurderer, at behandling er nødvendig.

Amning

Begge aktive stoffer passerer over i modermælken (clavulansyres virkning på det ammede barn kendes ikke). Diarré og svampeinfektioner i slimhinderne hos det ammede barn kan ske som konsekvens heraf, og det kan medføre, at amningen må stoppes. Risikoen for overfølsomhed bør tages i betragtning.

Amoxicillin/clavulansyre bør kun anvendes under amning efter lægens forudgående vurdering af fordele og risici.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkninger (f.eks. allergiske reaktioner, svimmelhed, kramper), som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner kan dog forekomme (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

De mest almindelige rapporterede bivirkninger er diarré, kvalme og opkastning.

Bivirkninger der stammer fra kliniske studier og overvågning af marked efter markedsføring af Betaklav er organklassificeret i henhold til MedDRA og nævnt nedenfor.

* + Meget almindelig (≥1/10)
  + Almindelig (≥1/100 til <1/10)
  + Ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100)
  + Sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000)
  + Meget sjælden (<1/10 000)
  + Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| **System organklasse** | **Bivirkning** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | |
| Almindelig | Candidiasis på hud og slimhinder |
| Ikke kendt | Overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Sjælden | Reversibel leukopeni (inklusive neutropeni)  Trombocytopeni |
| Ikke kendt | Reversibel agranulocytose  Hæmolytisk anæmi  Forlænget blødningstid og protrombintid1 |
| **Immunsystemet10** | |
| Ikke kendt | Angioneurotisk ødem  Anafylaktisk reaktion  Serumsygdomlignende syndrom  Overfølsomhedsvaskulitis |
| **Nervesystemet** | |
| Ikke almindelig | Svimmelhed  Hovedpine |
| Ikke kendt | Reversibel hyperaktivitet  Kramper2  Aseptisk meningitis |
| **Hjerte** | |
| Ikke kendt | Kounis-syndrom |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Meget almindelig | Diarré |
| Almindelig | Kvalme3  Opkastning |
| Ikke almindelig | Fordøjelsesbesvær |
| Ikke kendt | Antibiotikaassocieret colitis4  Sort behåret tunge  Lægemiddelfremkaldt enterokolitis syndrom  Akut pankreatitis |
| **Lever- og galdeveje** | |
| Ikke almindelig | Øgning i ASAT og/eller ALAT5 |
| Ikke kendt | Hepatitis6  Kolestatisk gulsot6 |
| **Hud og subkutane væv7** | |
| Ikke almindelig | Hududslæt  Pruritus  Urticaria |
| Sjælden | Erythema multiforme |
| Ikke kendt | Stevens-Johnsons syndrom  Toksisk epidermal nekrolyse  Bulløs eksfoliativ dermatitis  Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP)9  Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske  symptomer (DRESS)  Lineær IgA-sygdom |
| **Nyrer og urinveje** | |
| Ikke kendt | Interstitiel nephritis  Krystaluri8 (herunder akut nyreskade) |
| 1. Se pkt. 4.4 2. Se pkt. 4.4 3. Kvalme ses oftest ved høje orale doseringer. Hvis der opleves gener i mave- tarmkanalen, kan de muligvis reduceres ved at tage Betaklav i starten af et måltid. 4. Inklusive pseudomembranøs colitis og hæmoragisk colitis (se pkt. 4.4) 5. En moderat øgning i ASAT og/eller ALAT er konstateret hos patienter behandlet med betalaktamantibiotika. Betydningen heraf er ikke klarlagt. 6. Disse bivirkninger er observeret med andre penicilliner og cefalosporiner (se pkt. 4.4) 7. Såfremt der optræder dermatologiske overfølsomhedsreaktioner, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.4). 8. Se pkt. 4.9 9. Se pkt. 4.4 10. Se pkt. 4.4 | |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Udfældning af amoxicillin i blærekateter er rapporteret, fortrinsvis efter i.v. administration i høje doser. Katetret bør derfor undersøges regelmæssigt (se pkt. 4.4).

Gastrointestinale symptomer og forstyrrelser i væske og elektrolytbalancen kan forekomme.

Amoxicillinkrystaluri er blevet rapporteret, i visse tilfælde med nyresvigt som følge (se pkt. 4.4).

Kramper kan forekomme hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos patienter, der får en høj dosering.

Behandling

Gastrointestinale symptomer kan behandles symptomatisk med opmærksomhed rettet mod elektrolytbalancen. Amoxicillin/clavulansyre kan fjernes fra kredsløbet ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, betalaktam antibiotika. ATC-kode: J 01 CR 02.

Virkningsmekanisme

Amoxicillin er et semisyntetisk penicillin (betalaktamantibiotikum), der hæmmer et eller flere af de enzymer (ofte betegnet som penicillinbindende proteiner - PBP) i den biosyntetiske stofskiftevej for peptidoglycan, som er en strukturel bestanddel af bakteriens cellevæg. Hæmning af bakteriens peptidoglycansyntese medfører en svækkelse af cellevæggen, som normalt efterfølges af cellelyse og bakteriedød.

Amoxicillin kan nedbrydes af betalaktamaser, der er produceret af resistente bakterier, og aktivitetsspektret for amoxicillin alene omfatter derfor ikke de organismer, som producerer disse enzymer.

Clavulansyre er et betalaktam, der strukturelt ligner penicillinernes. Det inaktiverer nogle betalaktamaser og forhindrer derved inaktivering af amoxicillin. Clavulansyre alene har ingen klinisk relevant antibakteriel effekt.

PK/PD forhold

Den tid, hvor serumkoncentrationen er over MIC (minimum inhibition koncentration) (T>MIC), anses for at være den mest afgørende faktor for virkningen af amoxicillin.

Resistensmekanismer

De to væsentligste resistensmekanismer for amoxicillin/clavulansyre er:

* Inaktivering af de bakterielle betalaktamaser, som ikke selv inaktiveres af clavulansyre inklusive klasse B, C og D
* Ændring af PBP, som reducerer det antibakterielle stofs affinitet til angrebspunktet

Impermeabilitet af bakteriens væg eller effluxpumpemekanismer kan forårsage eller medvirke til resistens, især hos Gram-negative bakterier.

Brudgrænser for test af modtagelighed

Mindste hæmmende koncentration (MIC)-grænseværdierne er dem som er angivet i *”The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*” på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section>.

Hos visse stammer kan forekomsten af resistens variere geografisk og over tid, og det tilrådes at indhente information om resistens lokalt, især ved behandling af alvorlige infektioner. Alt efter behov bør en specialist konsulteres, hvis den lokale forekomst af resistens er således, at præparatets anvendelighed er problematisk ved mindst nogle typer infektion.

|  |
| --- |
| Generelt modtagelige stammer |
| Aerobe Gram-positive mikroorganismer  *Enterococcus faecali*  *Gardnerella vaginalis*  *Staphylococcus aureus* (methicillinfølsomme)£  *Koagulasenegative staphylokokker* (methicillinfølsomme)  *Streptococcus agalactiae*  *Streptococcus pneumoniae1*  *Streptococcus pyogenes og andre beta-hæmolytiske streptokokker*  *Streptococcus viridans* gruppe  Aerobe Gram-negative mikroorganismer  *Capnocytophaga* spp.  *Ekíkenella corrodens*  *Haemophilus influenza2*  *Moraxella catarrhali*  *Pasteurella multocida*  Anaerobe mikroorganismer  *Bacteroides fragilis*  *Fusobacterium nucleatum*  *Prevotella* spp. |
| Andre stammer for hvilke resistens kan være et problem |
| Aerobe Gram-positive mikroorganismer  *Enterococcus faecium*$  Aerobe Gram-negative mikroorganismer  *Escherichia coli*  *Klebsiella oxytoca*  *Klebsiella pneumoniae*  *Proteus mirabilis*  *Proteus vulgaris* |
| Arveligt resistente organismer |
| Aerobe Gram-negative mikroorganismer  *Acinetobacter* sp.  *Citrobacter freundii*  *Enterobacter* sp.  *Legionella pneumophila*  *Morganella morganii*  *Providencia* spp*.*  *Pseudomonas* sp.  *Serratia* sp.  *Stenotrophomonas maltophilia*  Andre mikroorganismer  *Chlamydophila pneumaniae*  *Chlamydophila psittaci*  *Coxiella burnetti*  *Mycoplasma pneumoniae* |
| $ Naturlig intermediær følsomhed på grund af manglende resistensmekanisme.  £ Alle methicillinresistente stafylokokker er resistente overfor amoxicillin/clavulansyre  1 *Streptococcus pneumoniae,* som er resistent over for penicillin bør ikke behandles med denne formulering af amoxicillin/clavulansyre (se pkt. 4.2 og 4.4)  2 Stammer med nedsat følsomhed er rapporteret i nogle lande i EU med en frekvens højere end 10 % |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Amoxicillin og clavulansyre er fuldt dissocierede i vandig opløsning ved fysiologisk pH. Begge absorberes hurtigt og fuldstændigt efter oral administration. Absorptionen af amoxicillin/clavulansyre er størst ved administration i starten af et måltid. Efter oral administration har amoxicillin og clavulansyre en biotilgængelighed på ca. 70 %. De to stoffers plasmaprofiler er ens, og tiden før maksimal plasmakoncentration (Tmax) er ca. 1 time for begge.

Nedenfor vises de farmakokinetiske resultater fra en undersøgelse af raske, fastende frivillige forsøgspersoner i behandling med amoxicillin/clavulansyre (500 mg/125 mg tabletter 3 gange daglig).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Farmakokinetiske gennemsnitsparametre (± SD) | | | | | |
| Aktive stof(fer) administreret | Dosis | Cmax | Tmax \* | AUC(0-24t) | T ½ |
| (mg) | (µg/ml) | (timer) | (µg.h/ml) | (timer) |
| Amoxicillin | | | | | |
| AMX/CA  500 mg/125 mg | 500 | 7,19  ± 2,26 | 1,5  (1,0-2,5) | 53,5  ±8,87 | 1,15  ± 0,20 |
| Clavulansyre | | | | | |
| AMX/CA  500 mg/125 mg | 125 | 2,40  ± 0,83 | 1,5  (1,0-2,0) | 15,72  ± 3,86 | 0,98  ± 0,12 |
| AMX – amoxicillin, CA – clavulansyre  \* Median (interval) | | | | | |

De serumkoncentrationer af amoxicillin og clavulansyre, der opnås med amoxicillin/ clavulansyre, svarer til dem, der opnås ved oral administration af ækvivalente doser med amoxicillin og clavulansyre alene.

Fordeling

Ca. 25 % af den totale plasma-clavulansyre og 18 % af den total plasma-amoxicillin er proteinbundet. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er ca. 0,3-0,4 l/kg for amoxicillin og ca. 0,2 l/kg for clavulansyre.

Efter intravenøs administration er både amoxicillin og clavulansyre målt i galdeblære, abdominalvæv, hud, fedt, muskelvæv, synovial- og periotenealvæske, galde og pus. Amoxicillin fordeles ikke i tilstrækkelig grad i cerebrospinalvæsken.

Dyrestudier viser ingen tegn på signifikant vævsretention af nedbrydningsprodukter for nogen af stofferne. Som med de fleste andre penicilliner kan amoxicillin spores i modermælk. Små mængder af clavulansyre kan også spores i modermælk (se pkt. 4.6).

Undersøgelser har vist, at både amoxicillin og clavulansyre passerer placentabarrieren (se pkt. 4.6).

Biotransformation

Amoxicillin udskilles delvis i urinen som den inaktive penicilloinsyre i mængder, der ækvivalerer op til 10-25 % af initialdosis. Clavulansyre metaboliseres i udstrakt grad hos mennesker og elimineres i urin og fæces og som kuldioxid med udåndingsluften.

Elimination

Amoxicillin udskilles hovedsagelig via nyrerne, hvorimod clavulansyre udskilles både via renale og ikke-renale mekanismer.

Amoxicillin/clavulansyre har en gennemsnitlig halveringstid på ca. en time og en gennemsnitlig nedbrydningshastighed på ca. 25 l/time hos raske personer. Ca. 60-70 % af amoxicillin og omkring 40-65 % af clavulansyre udskilles uomdannet i urinen inden for de første 6 timer efter administration af en enkelt amoxicillin/clavulansyre 250 mg/125 mg eller 500 mg/125 mg tablet. Forskellige studier har vist en urinudskillelse af amoxicillin på 50-85 % og mellem 27-60 % af clavulansyre over en 24-timers periode. For clavulansyres vedkommende udskilles den største mængde i løbet af de første 2 timer efter administration.

Samtidig brug af probenecid forsinker den renale udskillelse af amoxicillin, men ikke af clavulansyre (se pkt. 4.5).

Alder

Eliminationshalveringstiden af amoxicillin er den samme hos børn fra ca. 3 mdr. til 2 år og hos ældre børn og voksne. For meget små børn (inkl. for tidligt fødte) må doserings­intervallet ikke overstige 2 gange daglig i den første leve uge pga. umodenhed af den renale udskillelsesvej.

Da det er overvejende sandsynligt, at ældre mennesker har nedsat nyrefunktion, bør dette tages i betragtning ved valg af dosis, ligesom det kan være nyttigt at monitorere patientens nyrefunktion.

Køn

Oral administration af amoxicillin/clavulansyre hos raske mænd og kvinder viser, at der ikke er signifikant forskel på de farmakokinetiske egenskaber for hverken amoxicillin eller clavulansyre hos de to køn.

Nedsat nyrefunktion

Den totale clearance af amoxicillin/clavulansyre fra serum er proportionel med den nedsatte nyrefunktion. Nedsættelse af clearance er mere udtalt for amoxicillin end for clavulansyre, fordi en større mængde amoxicillin udskilles via nyrerne. Hos patienter med nedsat nyrefunktion skal dosis derfor justeres for at undgå akkumulation af amoxicillin og stadig opretholde et tilstrækkeligt clavulansyreniveau (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Der bør udvises forsigtighed ved dosering til patienter med nedsat leverfunktion, ligesom leverfunktionen bør monitoreres ved jævne mellemrum.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data baseret på studier inden for sikkerhedsfarmakologi, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet viser ingen specielle risici for mennesker.

Studier af dosistoksicitet hos hunde ved gentagne doser af amoxicillin/clavulansyre viser gastrisk irritation og opkastninger samt misfarvet tunge.

Der er ikke udført carcinogenetiske studier med Betaklav eller dets hjælpestoffer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tablet*

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Kolloid vandfri silica (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Titandioxid (E171)

Hypromellose (E464)

Propylenglykol (E1520)

Talcum (E553b)

Ethylcellulose (E462)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Blisterstrip og blisterkort

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterstrips (Alu/Alu): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 eller 500 filmovertrukne tabletter i en æske.

Blisterkort (OPA/Alu/PVC-Alu): 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 30, 100 eller 500 filmovertrukne tabletter i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

53562

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. juli 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. januar 2025