

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amoksiklav 312,5 mg/5 ml prášek pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorální suspenze po rekonstituci obsahuje amoxicillinum trihydricum v množství odpovídajícím amoxicillinum 50 mg a kalii clavulanas v množství odpovídajícím acidum clavulanicum 12,5 mg.

Pět ml perorální suspenze (1 odměrka) obsahuje amoxicillinum 250 mg (jako amoxicillinum trihydricum) a acidum clavulanicum 62,5 mg (jako kalii clavulanas). Poměr amoxicilinu a kyseliny klavulanové je 4:1.

Pomocné látky se známým účinkem: obsahuje 16,64 mg aspartamu v 5 ml perorální suspenze a jahodové aroma v prášku, jehož součástí je propylenglykol, ethanol a benzylalkohol.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi

Bílý až nažloutle bílý krystalický prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Amoksiklav 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 celulitida, pokousání zvířetem, těžký dentální absces s postupující celulitidou
- infekce kostí a kloubů, zejména osteomyelitida.

Je nutno vzít v potaz lokální doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávky jsou v textu vyjádřeny jako obsah amoxicilinu/kyseliny klavulanové, pokud nejsou vyjádřeny pro jednotlivé složky.

Při stanovování dávky přípravku Amoksiklav, která se volí k léčbě individuální infekce, je nutno vzít v potaz:

- předpokládané patogeny a jejich pravděpodobnou citlivost na antibakteriální látky (viz bod 4.4)
- závažnost a místo infekce
- věk, tělesnou hmotnost a renální funkce pacienta, jak je uvedeno dále.

Podle potřeby je nutno zvážit použití alternativních formulací amoxicilinu/kyseliny klavulanové (tj. takových, které poskytují vyšší dávky amoxicilinu a/nebo jiné poměry amoxicilinu ke kyselině klavulanové) (viz body 4.4 a 5.1).

Pro dospělé, dospívající a děti > 40 kg poskytuje tato formulace přípravku Amoksiklav celkovou denní dávku 1500 mg amoxicilinu/375 mg kyseliny klavulanové, pokud se podává podle níže uvedeného doporučení.

U dětí < 40 kg tato formulace přípravku Amoksiklav poskytuje maximální denní dávku 2400 mg amoxicilinu/600 mg kyseliny klavulanové, pokud se podává podle níže uvedeného doporučení. Pokud se dospěje k závěru, že je potřebná vyšší denní dávka amoxicilinu, doporučuje se zvolit jiný přípravek obsahující amoxicilin/kyselinu klavulanovou, aby se zabránilo podávání zbytečně vysokých denních dávek kyseliny klavulanové (viz body 4.4 a 5.1).

Trvání léčby je nutno stanovit podle odpovědi pacienta. Některé infekce (např. osteomyelitida) vyžadují delší léčbu. Léčba nesmí přesáhnout 14 dní bez kontroly (ohledně dlouhodobé léčby viz bod 4.4).

Dospělí, dospívající a děti ≥ 40 kg

Dávka 500 mg/125 mg podávaná třikrát denně.

Děti < 40 kg

Dávka 20 mg/5 mg až 60 mg/15 mg na kg denně podávaná ve třech dílčích dávkách.

Děti mohou být léčeny kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová ve formě suspenze nebo tablet.

U pacientů do 2 let věku neexistují žádné klinické údaje pro podávání formulací přípravku Amoksiklav v poměru 4:1 v dávkách vyšších než 40 mg/10 mg/kg/den.

Starší pacienti

Úprava dávky není nutná.

Porucha funkce ledvin

Úpravy dávkování jsou založeny na nejvyšší doporučené hladině amoxicilinu.

U pacientů s clearance kreatininu větší než 30 ml/min není úprava dávky potřebná.

Dospělí, dospívající a děti ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min: 500 mg/125 mg dvakrát denně.

CrCl < 10 ml/min: 500 mg/125 mg jednou denně.

Hemodialýza: 500 mg/125 mg každých 24 hodin, plus 500 mg/125 mg během dialýzy, opakovat na konci dialýzy (vzhledem k tomu, že sérové koncentrace amoxicilinu i kyseliny klavulanové jsou sníženy).

Děti < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min: 15 mg/3,75 mg/kg dvakrát denně (maximum 500 mg/125 mg dvakrát denně).

CrCl < 10 ml/min: 15 mg/3,75 mg/kg jako jediná denní dávka (maximum 500 mg/125 mg).

Hemodialýza: 15 mg/3,75 mg/kg/den jednou denně.

Před hemodialýzou 15 mg/3,75 mg/kg. Za účelem obnovení hladin léčivých látek v oběhu by mělo být po ukončení hemodialýzy podáno 15 mg/3,75 mg/kg.

Porucha funkce jater

Dávkujte opatrně. V pravidelných intervalech je nutno sledovat jaterní funkce (viz body 4.3 a 4.4).

Způsob podání

Perorální podání.

Podávejte na začátku jídla, aby se minimalizovala potenciální gastrointestinální nesnášenlivost a optimalizovala absorpce amoxicilinu/kyseliny klavulanové.

Léčbu je možno zahájit parenterálně podle souhrnu údajů o přípravku pro i.v. formulace a pak pokračovat perorálním přípravkem.

Protřepejte, aby byl prášek sypký, přidejte vodu dle pokynu, obraťte a protřepejte. Před každým použitím je nutno lahvičku dobře protřepat. K přípravě perorální suspenze (pokyny k ředění) viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, nebo kterýkoli z penicilinů.
- Těžká bezprostřední hypersenzitivní reakce (např. anafylaxe) na jiná beta-laktamová antibiotika (např. cefalosporin, karbapenem nebo monobaktam) v anamnéze.
- Žloutenka/zhoršení jaterních funkcí v důsledku užívání amoxicilinu/kyseliny klavulanové v anamnéze (viz bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová je nutno se pečlivě dotázat na předchozí hypersenzitivní reakce na peniciliny, cefalosporiny nebo další beta-laktamová antibiotika (viz body 4.3 a 4.8).

U pacientů léčených peniciliny byly hlášeny závažné a ojediněle fatální hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktoidních reakcí a závažných kožních nežádoucích účinků). Hypersenzitivní reakce mohou také progredovat do Kounisova syndromu, závažné alergické reakce, která může vést k infarktu myokardu (viz bod 4.8). Výskyt těchto reakcí je pravděpodobnější u jedinců s hypersenzitivitou na penicilin v anamnéze a u atopiků. Pokud se alergická reakce objeví, musí být léčba kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová ukončena a musí být zahájena vhodná alternativní léčba.

V případě, kdy se prokáže, že infekce je způsobena organismem (organismy) citlivým (citlivými) na amoxicilin, pak je nutno zvážit přechod z kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová na amoxicilin v souladu s oficiálními pokyny.

Tato prezentace přípravku Amoksiklav není vhodná pro použití při vysokém riziku, že předpokládané patogeny jsou rezistentní na beta-laktamy, přičemž tato rezistence není zprostředkována beta-laktamázi citlivými na inhibici kyselinou klavulanovou. Tato prezentace se nesmí používat k léčbě *S. pneumoniae* rezistentního na penicilin.

Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky (DIES) byl hlášen hlavně u dětí léčených amoxicilinem/kyselinou klavulanovou (viz bod 4.8). DIES je alergická reakce, jejímž hlavním příznakem je prodloužené zvracení (1-4 hodiny po užití léčivého přípravku) při absenci alergických kožních nebo respiračních příznaků. Mezi další příznaky může patřit bolest břicha, průjem, hypotenze nebo leukocytóza s neutrofilii. Vyskytly se závažné případy včetně progresu do šoku.

U pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů na vysokých dávkách se mohou vyskytnout záchvaty křečí (viz bod 4.8).

Kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová je nutno se vyhnout v případě podezření na infekční mononukleózu, protože s touto nemocí je po podání amoxicilinu spojen výskyt morbilliformní vyrážky.

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

Dlouhodobé užívání může příležitostně vést k přerůstání necitlivých organismů.

Výskyt horečnatého generalizovaného erytému spojeného s pustulou na začátku léčby může být symptomem akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.8). Tato reakce vyžaduje vysazení přípravku Amoksiklav a kontraindikuje jakékoli následné podávání amoxicilinu.

Kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová se musí používat opatrně u pacientů s prokázanou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.8).

Jaterní příhody byly hlášeny převážně u mužů a u starších pacientů a mohou souviset s dlouhodobou léčbou. Tyto příhody byly u dětí hlášeny jen velmi vzácně. U všech populací se projevy a symptomy obvykle objeví během léčby nebo krátce po ní, nicméně v některých případech nemusí být zjevné ani několik týdnů po ukončení léčby. Jsou obvykle reverzibilní. Jaterní příhody mohou být těžké, přičemž za mimořádně vzácných okolností byla hlášena úmrtí. Téměř vždy k nim došlo u pacientů se závažnou základní chorobou nebo u pacientů užívajících další medikaci, o níž je známo, že má potenciál k navození jaterních účinků (viz bod 4.8).

U téměř všech antibiotik, včetně amoxicilinu, byla hlášena kolitida související s antibiotiky, jejíž závažnost se může pohybovat od mírné až po život ohrožující (viz bod 4.8). Proto je důležité, aby tato diagnóza byla zvažena u pacientů, kteří mají průjem v průběhu nebo po podávání jakéhokoli antibiotika. Pokud se kolitida související s antibiotiky objeví, musí být přípravek Amoksiklav ihned vysazen, musí být konzultován lékař a nasazena odpovídající léčba. V této situaci jsou antiperistaltika kontraindikována.

Při dlouhodobé léčbě se doporučuje pravidelné hodnocení systémových funkcí orgánů, včetně renálních, jaterních a krvevorných funkcí.

U pacientů léčených kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová bylo vzácně hlášeno prodloužení protrombinového času. Při současném předepisování antikoagulancií je nutno provádět příslušné sledování. Může být nezbytná úprava dávky perorálních antikoagulancií, aby se udržela požadovaná hladina antikoagulace (viz body 4.5 a 4.8).

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

U pacientů se sníženou tvorbou moči byla velmi vzácně pozorována krystalurie (včetně akutního poškození ledvin) převážně při parenterální léčbě. Při podávání vysokých dávek amoxicilinu se doporučuje udržovat odpovídající příjem tekutin a výdej moči, aby se snížila možnost krystalurie amoxicilinu. U pacientů s katetry v močovém měchýři je nutno pravidelně sledovat průchodnost katetru (viz body 4.8 a 4.9).

Při léčbě amoxicilinem je nutno používat enzymatické glukózaoxidázové metody při testování přítomnosti glukózy v moči, protože u neenzymatických metod se mohou objevit falešně pozitivní výsledky.

Přítomnost kyseliny klavulanové v přípravku Amoksiklav může navodit nespecifickou vazbu IgG a albuminu na membrány erytrocytů, což vede k falešně pozitivnímu Coombsovu testu.

Existují hlášení pozitivních výsledků testů využívajících testu Bio-Rad Platelia *Aspergillus* EIA firmy Bio-Rad Laboratories u pacientů léčených kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová, u nichž se následně zjistí, že infikováni *Aspergillum* nejsou. Při použití testu Bio-Rad Platelia *Aspergillus* EIA firmy Bio-Rad Laboratories byly hlášeny zkřížené reakce s ne-*Aspergillovými* polysacharidy a polyfuranózy. Proto je nutno pozitivní výsledky testu u pacientů léčených kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová interpretovat opatrně a potvrdit je jinými diagnostickými metodami.

Amoksiklav obsahuje sodík, propylenglykol, ethanol benzylalkohol a aspartam.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,02 mg propylenglykolu v 5 ml suspenze. Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat závažné nežádoucí účinky u novorozenců.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,325 mg benzylalkoholu v 5 ml suspenze. Existuje zvýšené riziko z důvodu kumulace u malých dětí.

Tento léčivý přípravek obsahuje aspartam.

Aspartam se po perorálním podání hydrolyzuje v gastrointestinálním traktu. Jedním z hlavních produktů hydrolyzy je fenylalanin.

Nejsou k dispozici neklinické ani klinické údaje, na základě kterých by bylo možné hodnotit použití u kojenců ve věku do 12 týdnů.

Tento léčivý přípravek obsahuje malé množství ethanolu, méně než 100 mg v 5 ml suspenze.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Perorální antikoagulancia

Perorální antikoagulancia a penicilinová antibiotika se v praxi široce používají bez hlášených interakcí. V literatuře se však vyskytují případy zvýšeného mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů léčených acenokumarolem nebo warfarinem, kterým je předepsána kúra amoxicilinu. Pokud je souběžně podávání nezbytné, musí být při nasazení nebo vysazení amoxicilinu pečlivě sledován protrombinový čas nebo mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Navíc může být nutná úprava dávky perorálních antikoagulancií (viz body 4.4 a 4.8).

Methotrexát

Peniciliny mohou snižovat vylučování methotrexátu, což vede k potenciálnímu zvýšení toxicity.

Probenecid

Současné užívání probenecidu se nedoporučuje. Probenecid snižuje renální tubulární sekreci amoxicilinu. Současné užívání probenecidu může vést ke zvýšeným a prodlouženým krevním hladinám amoxicilinu, nikoli však kyseliny klavulanové.

Mofetil-mykofenolát

U pacientů užívajících mofetil-mykofenolát byl při současném podávání s perorálním amoxicilinem v kombinaci s kyselinou klavulanovou hlášen přibližně 50% pokles koncentrace aktivního metabolitu kyseliny mykofenolové (MPA) před další dávkou. Změna koncentrace před další dávkou nemusí přesně odrážet změny v celkové expozici MPA. Změna dávkování mofetil-mykofenolátu by obvykle neměla být nutná, pokud nedojde ke klinicky prokázané dysfunkci štěpu. V době léčby touto kombinací a krátce po ukončení léčby antibiotikem, je třeba provádět pečlivé klinické monitorování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech neukazují na přímé či nepřímé škodlivé účinky, pokud jde o březost, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Omezené údaje o používání kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová během těhotenství u lidí na zvýšené riziko vrozených malformací neukazují. V jedné studii na ženách s předčasnou rupturou fetální membrány bylo hlášeno, že profylaktická léčba kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová může být spojena se zvýšeným rizikem nekrotizující enterokolitidy u novorozenců. Používání během těhotenství je nutno se vyhnout, ledaže by jej lékař považoval za nezbytně nutné.

Kojení

Obě léčivé látky se vylučují do mateřského mléka (o vlivu kyseliny klavulanové na kojené dítě není nic známo). V důsledku toho je u kojence možný vznik průjmu a houbových infekcí sliznic, takže může být nutné kojení přerušit. Kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová se smí při kojení používat, pouze pokud ošetřující lékař vyhodnotí poměr riziko/přínos.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie o vlivu na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Mohou se však vyskytnout nežádoucí účinky (např. alergické reakce, točení hlavy, křeče), které mohou schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje ovlivnit (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou průjem, nauzea a zvracení.

Nežádoucí účinky zaznamenané v průběhu klinických studií a po uvedení přípravku na trh, setříděné pomocí třídy orgánových systémů MedDRA, jsou uvedeny níže.

Ke klasifikaci nežádoucích účinků je použita následující terminologie:

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

Časté kandidóza sliznic a kůže

Není známo přerůstání necitlivých organismů

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné reverzibilní leukopenie (včetně neutropenie), trombocytopenie
reverzibilní agranulocytóza

Není známo hemolytická anémie,
prodloužení doby krvácení a protrombinového času (viz bod 4.4 a 4.5)

Poruchy imunitního systému (viz bod 4.3 a 4.4)

Není známo angioneurotický edém

Není známo anafylaxe
syndrom podobný sérové nemoci
hypersenzitivní vaskulitida

Poruchy nervového systému

Méně časté závratě
bolesti hlavy
reverzibilní hyperaktivita

Není známo křeče (viz bod 4.4)
aseptická meningitida

Srdeční poruchy

Není známo Kounisův syndrom

Gastrointestinální poruchy

Časté nauzea (častěji se vyskytuje u vyšších perorálních dávek). Pokud jsou
gastrointestinální reakce zřejmé, lze je omezit užíváním přípravku

Amoksiklav na začátku jídla.
zvracení
průjem

Méně časté poruchy trávení

Není známo kolitida související s antibiotiky (včetně pseudomembranózní kolitidy a
hemoragické kolitidy, viz bod 4.4).

lingua villosa nigra
změna barvy zubů. U dětí byla velmi vzácně hlášena povrchová změna barvy zubů. Změně barvy zubů může napomoci zabránit dobrá ústní hygiena, protože ji lze obvykle odstranit čištěním zubů.
syndrom enterokolitidy vyvolaný léky
akutní pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté zvýšení AST a/nebo ALT (středně silné zvýšení bylo zaznamenáno u pacientů
léčených beta-laktamovými antibiotiky, nicméně význam tohoto zjištění není
znám)

Není známo hepatitida, cholestatická žloutenka (tyto příhody byly zjištěny u dalších
penicilinů a cefalosporinů, viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Pokud se objeví jakákoli hypersenzitivní dermatitida, musí být léčba ukončena (viz bod 4.4).

Méně časté kožní vyrážka
svědění
kopřivka

Vzácné erythema multiforme
Stevensův-Johnsonův syndrom
toxická epidermální nekrolýza

Není známo bulózní exfoliativní dermatitida
akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4)
Léková interakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS)
Lineární IgA bulózní dermatóza

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo intersticiální nefritida
krystalurie (včetně akutního poškození ledvin) (viz bod 4.9)

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-nejadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Symptomy a projevy předávkování

Mohou se objevit gastrointestinální symptomy a poruchy rovnováhy tekutin a elektrolytů. Byla pozorována krystalurie amoxicilinu, v některých případech vedoucí k selhání ledvin (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů užívajících vysoké dávky se mohou objevit křeče.

Bylo hlášeno, že se amoxicilin sráží v katetrech močového měchýře, převážně po intravenózním podání velkých dávek. Je nutno pravidelně sledovat průchodnost katetru (viz bod 4.4)

Léčba intoxikace

Gastrointestinální symptomy lze léčit symptomaticky, přičemž je nutno věnovat pozornost rovnováze tekutin a elektrolytů.

Kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová lze z oběhu odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci; kombinace penicilinového antibiotika s inhibitorem beta-laktamázy

ATC kód: J01CR02

Mechanismus účinku

Amoxicilin je polosyntetický penicilin (beta-laktamové antibiotikum), které inhibuje jeden nebo více enzymů (často označovaných jako penicilin vážící proteiny, PBPs) při biosyntéze bakteriálního peptidoglykanu, což je integrální strukturní složka bakteriální buněčné stěny. Inhibice syntézy peptidoglykanu vede k oslabení buněčné stěny, po čemž obvykle následuje lýza buňky a smrt.

Amoxicilin je náchylný k degradaci pomocí beta-laktamáz produkovaných rezistentními bakteriemi, a proto spektrum aktivity samotného amoxicilinu neobsahuje organismy produkující tyto enzymy.

Kyselina klavulanová je beta-laktam strukturně příbuzný penicilinům. Inaktivuje některé beta-laktamázy, čímž brání inaktivaci amoxicilinu. Kyselina klavulanová samotná nemá klinicky využitelné antibakteriální účinky.

Vztah farmakokinetika/farmakodynamika

Čas nad minimální inhibiční koncentrací ($T > MIC$) se považuje za hlavní determinantu účinnosti amoxicilinu.

Mechanismy rezistence

Hlavními dvěma mechanismy rezistence na kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová jsou:

- inaktivace bakteriálními beta-laktamázami.
- změna v proteinech vážících penicilin vedoucí ke snížení afinity antibiotika k cílové buňce.

Méně častými mechanismy přispívajícími k bakteriální rezistenci mohou být neprůchodnost bakteriální stěnou nebo mechanismus efluxní pumpy.

Limitní hodnoty

Limitní hodnoty MIC pro kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová jsou stanoveny Evropským výborem pro stanovení antimikrobiální citlivosti (EUCAST)

Organismus	Limitní hodnoty citlivosti (g/ml)		
	Citlivý	Středně citlivý	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
Limitní hodnoty nesouvisející s žádnými druhy ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Hlášené hodnoty jsou pro koncentrace amoxicilinu. Pro účely testování citlivosti je koncentrace kyseliny klavulanové fixována na 2 mg/l.

² Hlášené hodnoty jsou koncentrace oxacilinu.

³ Limitní hodnoty v tabulce jsou založeny na limitních hodnotách ampicilinu.

⁴ Limitní hodnota rezistence R>8 mg/l zajišťuje, že všechny izoláty s mechanismy rezistence jsou hlášeny jako rezistentní.

⁵ Limitní hodnoty v tabulce jsou založeny na limitních hodnotách benzylpenicilinu.

Prevalence rezistence se u zvolených druhů může lišit geograficky a v čase, přičemž je žádoucí znát místní informace o rezistenci, zejména při léčení těžkých infekcí. V případě potřeby je nutno vyhledat radu odborníka, pokud místní prevalence rezistence je taková, že užitečnost léčiva je u přinejmenším několika typů infekcí sporná.

Běžně citlivé druhy

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (citlivý na methicilin) £
Koaguláza-negativní stafylokoky (citlivé na methicilin)
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 problémem získaná rezistence

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Enterococcus faecium §

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Vrozeně 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 burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Přirozená střední citlivost za nepřítomnosti získaného mechanismu rezistence.

^ε Všechny methicilin rezistentní stafylokoky jsou rezistentní na kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová

¹ *Streptococcus pneumoniae*, které jsou rezistentní na penicilin se touto prezentací kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová nesmějí léčit (viz body 4.2 a 4.4).

² V některých zemích EU byly kmeny se sníženou citlivostí hlášeny s frekvencí vyšší než 10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Amoxicilin a kyselina klavulanová jsou při fyziologickém pH ve vodném roztoku plně disociovány. Obě složky se při perorálním podání rychle a dobře absorbují. Absorpce amoxicilinu/kyseliny klavulanové je optimalizována, pokud se látky užijí na začátku jídla. Po perorálním podání jsou amoxicilin a kyselina klavulanová biologicky dostupné z přibližně 70 %. Plasmatické profily obou složek jsou podobné a čas do dosažení maximální plasmatické koncentrace (T_{max}) je v obou případech přibližně 1 hodina.

Výsledky farmakokinetické studie, kde byla kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová (500 mg/125 mg tablety, podávané třikrát denně) podávána nalačno skupinám zdravých dobrovolníků, jsou uvedeny dále.

Průměrná hodnota (± SD) farmakokinetických parametrů					
Podaná (podané) aktivní látka (látky)	Dávka	C _{max}	T _{max} *	AUC (0-24h)	T 1/2
	(mg)	(g/ml)	(h)	(g.h/ml)	(h)
Amoxicilin					
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
Kyselina klavulanová					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,25 (1,0-2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMX – amoxicilin, CA – kyselina klavulanová					
* Medián (rozmezí)					

Sérové koncentrace amoxicilinu a kyseliny klavulanové dosahované při použití kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová jsou podobné koncentracím navozeným po perorálním podání ekvivalentních dávek amoxicilinu nebo kyseliny klavulanové samotných.

Distribuce

Asi 25 % celkové plasmatické kyseliny klavulanové a 18 % celkového plasmatického amoxicilinu je navázáno na protein. Zdánlivý distribuční objem je okolo 0,3 až 0,4 l/kg pro amoxicilin a okolo 0,2 l/kg pro kyselinu klavulanovou.

Po intravenózním podání byl jak amoxicilin, tak kyselina klavulanová nalezeny ve žlučníku, abdominální tkáni, kůži, tukové tkáni, svalové tkáni, synoviální a peritoneální tekutině, žluči a hnisu. Amoxicilin se odpovídajícím způsobem nedistribuuje do cerebrospinální tekutiny.

Ze studií na zvířatech nejsou pro žádnou ze složek žádné důkazy o významné retenci ve tkáních materiálu odvozeného od léčiva. Amoxicilin, jako většina penicilinů, lze detekovat v mateřském mléce. V mateřském mléce lze rovněž detekovat stopová množství kyseliny klavulanové (viz bod 4.6).

Bylo prokázáno, že jak amoxicilin, tak kyselina klavulanová prostupují placentální bariérou (viz bod 4.6).

Biotransformace

Amoxicilin se částečně vylučuje do moči jako neaktivní kyselina penicilinová v množstvích ekvivalentních až 10 až 25 % počáteční dávky. Kyselina klavulanová se u člověka rozsáhle metabolizuje a vylučuje se do moči a stolice a jako oxid uhličitý se vydechuje do vzduchu.

Eliminace

Hlavní cestou eliminace amoxicilinu je vylučování ledvinami, zatímco pro kyselinu klavulanovou je to jak renálními, tak nerenálními mechanismy.

Kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová má u zdravých subjektů střední hodnotu poločasu eliminace přibližně jednu hodinu a střední hodnotu celkové clearance přibližně 25 l/h. Po podání jediné tablety kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová 250 mg/125 mg nebo 500 mg/125 mg se přibližně 60 až 70 % amoxicilinu a přibližně 40 až 65 % kyseliny klavulanové vyloučí v nezměněné formě do moči během prvních 6 hodin. Různé studie zjistily, že do moči se za 24 hodin vyloučí 50 až 85 % amoxicilinu a mezi 27 až 60 % kyseliny klavulanové. V případě kyseliny klavulanové se největší množství léčiva vyloučí během prvních 2 hodin po podání.

Současné užívání probenecidu prodlužuje vylučování amoxicilinu, ale neprodlužuje renální exkreci kyseliny klavulanové (viz bod 4.5).

Věk

Poločas eliminace amoxicilinu je u dětí ve věku 3 měsíců až 2 roky a u starších dětí a dospělých podobný. U velmi malých dětí (včetně předčasně narozených novorozenců) nesmí v prvním týdnu života interval podávání kvůli nezralosti renální cesty eliminace přesáhnout dvakrát denně. Jelikož u starších pacientů je větší pravděpodobnost poklesu renálních funkcí, je nutno při volbě dávky postupovat opatrně, přičemž může být užitečné sledovat renální funkce.

Pohlaví

Po perorálním podání kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová zdravým mužům a ženám nemělo pohlaví žádný významný vliv na farmakokinetiku ani amoxicilinu, ani kyseliny klavulanové.

Porucha funkce ledvin

Celková sérová clearance kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová se přímo úměrně snižuje s poklesem renálních funkcí. Snížení clearance léčiva je pravděpodobnější u amoxicilinu, než u kyseliny klavulanové, protože ledvinami se vylučuje větší podíl amoxicilinu. Dávky při poruše funkce ledvin tedy musí být takové, aby se zabránilo nevhodné akumulaci amoxicilinu a udržely se odpovídající hladiny kyseliny klavulanové (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Pacientům s poruchou funkce jater je nutno dávky podávat opatrně a je nutno pravidelně sledovat jaterní funkce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na bezpečnostní farmakologii, studiích genotoxicity a toxicity na reprodukci neodhalily žádné zvláštní riziko pro lidi.

Studie toxicity s opakovanými dávkami provedené na psech s kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová prokázaly podráždění žaludku a změnu barvy jazyka.

Studie karcinogenity nebyly s přípravkem Amoksiklav ani s jejími složkami provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý, xanthanová klovatina, jahodové aroma v prášku (obsahující benzylalkohol, ethanol, propylenglykol), krospovidon, aspartam, sodná sůl kroskarmelosy, srážený oxid křemičitý,

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Rekonstituovaná suspenze:

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Rekonstituovaná suspenze je použitelná nejdéle 7 dnů.

Lahvičku je nutno po každém použití pevně uzavřít.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Prášek pro perorální suspenzi:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla o objemu 120 ml s HDPE šroubovacím uzávěrem, perorální stříkačka nebo odměrná lžička, krabička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava suspenze

Suspenzi obvykle připravuje lékárník v lékárně. Připravená suspenze je téměř bílá až žlutá, homogenní.

Zatřeptejte lahvičkou, aby se prášek stal volně sypkým, a pak přidejte ve dvou porcích celkem **85 ml** vody (nebo po značku na lahvičce) a pokaždé důkladně protřeptejte. . Po rekonstituci má připravená suspenze bílou až slabě nažloutlou barvu.

Vznikne tak 100 ml suspenze.

Před každým užitím dobře protřepejte.

Tento léčivý přípravek se nemá používat, pokud jsou před rekonstitucí v lahvičce viditelné hrudky prášku. Po rekonstituci se přípravek nemá používat, pokud se barva rekonstituovaného přípravku liší od barvy popsané výše

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A) / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/770/92-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25.11.1992

Datum posledního prodloužení registrace: 22.7.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 3. 2023