

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amoksiklav 457 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 80 mg a kalii clavulanas v množství odpovídajícím acidum clavulanicum 11,4 mg.

Pět ml perorální suspenze (1 odměrná lžička) obsahuje amoxicillinum 400 mg (jako amoxicillinum trihydricum) a acidum clavulanicum 57 mg (jako kalii clavulanas). Poměr je 7:1.

Pomocné látky se známým účinkem: obsahuje jahodové aroma v prášku, jehož součástí je propylenglykol, ethanol a benzylalkohol. Pět ml perorální suspenze obsahuje 0,02 mg propylenglykolu, méně než 100 mg ethanolu, 0,004 mg benzylalkoholu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi.

Popis přípravku: 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 úvahu lokální doporučení pro správné používání antibiotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávky jsou v textu vyjádřeny jako obsah amoxicilinu/kyseliny klavulanové, s výjimkou případů, kdy jsou dávky uváděny na základě obsahu individuální složky.

Při stanovování dávky přípravku Amoksiklav k léčbě příslušné infekce v individuálním případě je nutno vzít v úvahu:

- 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 typů přípravku Amoksiklav (tj. takových, které poskytují vyšší dávky amoxicilinu a/nebo jiné poměry amoxicilinu ke kyselině klavulanové) (viz body 4.4 a 5.1).

Při doporučeném dávkování uvedeném níže poskytuje tato formulace přípravku Amoksiklav při podávání dětem s tělesnou hmotností < 40 kg maximální denní dávku 1000-2800 mg amoxicilinu/143-400 mg kyseliny klavulanové. Pokud je třeba podat vyšší denní dávku amoxicilinu, doporučuje se použít jinou formulaci přípravku Amoksiklav a vyhnout se tak podání zbytečně vysokých denních dávek kyseliny klavulanové (viz body 4.4 a 5.1).

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

Dětem s tělesnou hmotností ≥ 40 kg má být přípravek Amoksiklav podáván v lékové formě určené pro dospělé.

Děti s tělesnou hmotností < 40 kg

- 25 mg/3,6 mg/kg/den až 45 mg/6,4 mg/kg/den užívané ve dvou oddělených dávkách;
 - až 70 mg/10 mg/kg/den užívané ve dvou oddělených dávkách může být zváženo k léčbě některých infekcí (jako např. zánět středního ucha, sinusitida a infekce dolních cest dýchacích).
- Děti mohou být léčeny přípravkem Amoksiklav ve formě tablet nebo suspenze. Dětem ve věku 6 let a mladším má být přípravek Amoksiklav podáván nejlépe ve formě suspenze.

Nejsou dostupné žádné údaje o dávkování přípravku Amoksiklav s poměrem léčivých látek 7:1 vyšším než 45 mg/6,4 mg/kg za den u dětí mladších než 2 roky.

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání přípravku s poměrem léčivých látek 7:1 dětem mladším než 2 měsíce. Pro tuto věkovou skupinu tedy nelze určit doporučené dávkování.

Starší pacienti

Úprava dávky není nutná.

Porucha funkce ledvin

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

U pacientů s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min se používání tohoto léčivého přípravku (s poměrem amoxicilinu ke kyselině klavulanové 7:1) nedoporučuje, protože žádná doporučení ohledně úpravy dávek nejsou k dispozici.

Porucha funkce jater

Přípravek je třeba podávat s opatrností a sledovat v pravidelných intervalech funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

Způsob podání

Přípravek Amoksiklav je určen k perorálnímu podání.

Doporučuje se užívat 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 v podávání perorálního přípravku.

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na peniciliny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká bezprostřední hypersenzitivní reakce (např. anafylaxe) na jiná beta-laktamová antibiotika (např. cefalosporin, karbapenem nebo monobaktam) 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 kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová je nutno získat podrobnou anamnézu zejména s ohledem 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, že je prokázáno, že je infekce způsobena organismy citlivými na amoxicilin, má být v souladu s oficiálními doporučeními zváženo převedení pacienta z léčby amoxicilinem/kyselinou klavulanovou na samotný amoxicilin.

Tento typ přípravku Amoksiklav není vhodný pro použití v případech, kdy existuje vysoké riziko, že předpokládané patogeny jsou rezistentní k beta-laktamovým antibiotikům, přičemž snížená citlivost či rezistence není zprostředkována beta-laktamázi citlivými na inhibici kyselinou klavulanovou. Tato prezentace nemá být užívána 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 užívajících vysoké dávky se mohou vyskytnout křeče (viz bod 4.8).

Kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová nemá být podávána 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 pomnožení necitlivých organismů.

Výskyt generalizovaného erytému spojeného s výskytem pustul doprovázený horečnatým stavem 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 prodlouženou léčbou. Tyto příhody byly u dětí hlášeny jen velmi vzácně. V celé populaci pacientů se projevy a známky a příznaky 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 závažné, přičemž za mimořádně vzácných okolností byla hlášena úmrtí. K tomu docházelo téměř vždy u pacientů se současným závažným onemocněním nebo při současném užívání léčiv se známými potenciálními nežádoucími účinky ovlivňujícími jaterní funkce (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 proběhnout konzultace s lékařem a nasazena odpovídající léčba. V této situaci jsou antiperistaltika kontraindikována.

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

U pacientů léčených kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová bylo vzácně hlášeno prodloužení protrombinového času. Užívá-li pacient současně antikoagulantia, je třeba jej pečlivě sledovat. Může být nezbytná úprava dávky perorálních antikoagulantů, 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 amoxicilinové krystalurie. U pacientů s katetry v močovém měchýři je nutno pravidelně sledovat průchodnost katetru (viz bod 4.8 a 4.9).

Při léčbě amoxicilinem mají být používány enzymatické glukózaoxidázové metody při testování přítomnosti glukózy v moči, protože při použití jiných, než enzymatických metod může dojít k falešně pozitivním výsledkům.

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 bylo následně zjištěno, že infikováni *Aspergillum* nebyli. Při použití testu Bio-Rad Platelia *Aspergillus* EIA firmy Bio-Rad Laboratories byly hlášeny zkřížené reakce s ne-*Aspergillovými* polysacharidy a polyfuranózami. Proto je nutno pozitivní výsledky testu u pacientů léčených kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová interpretovat opatrně a potvrdit je jinými diagnostickými metodami.

Tento léčivý přípravek obsahuje sodík, benzylalkohol, ethanol, propylenglykol, siřičitany.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 5 ml, 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 0,004 mg benzylalkoholu v 5 ml suspenze.

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol, existuje zvýšené riziko z důvodu kumulace u malých dětí.

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 odborné literatuře se však vyskytují případy zvýšeného mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů dlouhodobě užívajících acenokumarol nebo warfarin a zároveň užívajících amoxicilin. Pokud je současné užívání nezbytné, musí být při současném podávání nebo po ukončení léčby amoxicilinem pečlivě monitorován protrombinový čas nebo mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Dále může být nezbytná úprava dávek 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 přetrvávajícím krevním hladinám amoxicilinu, nikoli však kyseliny klavulanové.

Mofetil-mykofenolát

U pacientů užívajících mofetil-mykofenolát byl při současném podávání s perorálně podávaným 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. Studie u žen s předčasnou rupturou vaku blan plodu ukázala, že profylaktická léčba kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová může být spojena se zvýšeným rizikem nekrotizující enterokolitidy u novorozenců. Přípravek nemá být podáván v těhotenství, pokud to lékař nepovažuje za naprosto nezbytné.

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 mykotických 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, závratě, 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

Mukokutánní kandidóza	Časté
Přerůstání necitlivých organismů	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	
Reverzibilní leukopenie (včetně neutropenie)	Vzácné
Trombocytopenie	Vzácné
Reverzibilní agranulocytóza	Není známo
Hemolytická anémie	Není známo
Prodloužení doby krvácení a protrombinového času ¹	Není známo
Poruchy imunitního systému¹⁰	
Angioneurotický edém	Není známo
Anafylaxe	Není známo
Syndrom podobný sérové nemoci	Není známo
Hypersenzitivní vaskulitida	Není známo
Poruchy nervového systému	
Závratě	Méně časté
Bolest hlavy	Méně časté
Reverzibilní hyperaktivita	Není známo
Křeče ²	Není známo
Aseptická meningitida	Není známo
Srdeční poruchy	
Kounisův syndrom	Není známo
Gastrointestinální poruchy	
Průjem	Velmi časté
Nauzea ³	Časté
Zvracení	Časté
Poruchy trávení	Méně časté
Kolitida související s léčbou antibiotiky ⁴	Není známo
Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky	Není známo
Akutní pankreatitida	Není známo
Lingua villosa nigra	Není známo
Změna zbarvení zubů ¹¹	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	
Zvýšení AST a/nebo ALT ⁵	Méně časté
Hepatitida ⁶	Není známo
Cholestatická žloutenka ⁶	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně⁷	
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
Lineární IgA bulózní dermatóza	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	
Intersticiální nefritida	Není známo
Krystalurie ⁸ (včetně akutního poškození ledvin)	Není známo
<p>1 Viz bod 4.4 2 Viz bod 4.4 3 Nausea je častěji spojována s vyššími perorálními dávkami. Pokud jsou gastrointestinální reakce evidentní, lze je omezit užíváním přípravku Amoksiklav 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 AST a/nebo ALT, nicméně význam těchto nálezů není znám. 6 Tyto nežádoucí účinky byly zaznamenány u jiných penicilinů a cefalosporinů (viz bod 4.4). 7 Pokud se objeví jakákoli hypersenzitivní dermatitida, musí být léčba ukončena (viz bod 4.4). 8 Viz bod 4.9 9 Viz bod 4.4 10 Viz body 4.3, 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.</p>	

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 předávkování

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

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na vysokých dávkách se mohou objevit křeče.

Byly hlášeny případy vzniku sraženin v močovém katetru, zejména po intravenózním podání vysokých dávek. U pacientů se zavedeným močovým katetrem je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (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: kombinace penicilinů, včetně inhibitorů beta-laktamázy.

ATC kód: J01CR02

Mechanismus účinku

Amoxicilin je polosyntetický penicilin (beta-laktamové antibiotikum), které inhibuje jeden nebo více enzymů (často označovaných jako penicilin vázající proteiny, PBPs) při biosyntéze bakteriálního peptidoglykanu, což je integrální strukturální složka bakteriální buněčné stěny. Inhibice syntézy peptidoglykanu vede k oslabení buněčné stěny, obvykle následované buněčným rozpadem a bakteriální smrtí.

Amoxicilin je citlivý na degradaci beta-laktamázy produkovanými rezistentními bakteriemi, takže spektrum aktivity samotného amoxicilinu nezahrnuje 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.

Farmaceutický/farmakodynamický vztah

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-laktamázy, které nejsou inhibovány kyselinou klavulanovou, včetně tříd B, C a D.
- změna v proteinech vázajících penicilin vedoucí ke snížení afinity antibiotika k cílové buňce

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

Hraniční koncentrace

Hraniční koncentrace MIC pro kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová jsou stanoveny Evropským výborem pro stanovení antimikrobiální citlivosti (EUCAST).

Organismus	Hraniční hodnoty citlivosti
------------	-----------------------------

	(µg/ml) ¹		
	Citlivý	Středně citlivý 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
Druhové nespecifické hodnoty 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 pro koncentrace oxacilinu.

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

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

⁵ Hraniční hodnoty v tabulce jsou založeny na hraničních hodnotách benzylpenicilinu.

Prevalence rezistence se u zvolených druhů může lišit geograficky a v čase, přičemž je žádoucí znát lokální 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 meticilin) £

Koaguláza-negativní stafylokoky (citlivé na meticilin)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes a další betahemolytické 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

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 burnetti

Mycoplasma pneumoniae

§ Přirozená střední citlivost za nepřítomnosti získaného mechanismu rezistence.

[‡] Všechny meticilin rezistentní stafylokoky jsou rezistentní na kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová

¹ K léčbě infekcí způsobených bakterií *Streptococcus pneumoniae* rezistentních na penicilin nemá být použita tato kombinace amoxicilinu/kyseliny klavulanové (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. Optimální absorpce amoxicilinu/kyseliny klavulanové je dosaženo při užívání přípravku 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 (875 mg/125 mg tablety, podávané dvakrát denně) podávána nalačno skupinám zdravých dobrovolníků, jsou uvedeny dále.

Průměrná hodnota (\pm SD) farmakokinetických parametrů					
Podaná (podané) aktivní látka (látky)	Dávka	C_{max}	t_{max} *	AUC (0-24h)	$t_{1/2}$
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(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 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 se váže na protein. Zdánlivý distribuční objem je okolo 0,3 až 0,4 l/kg pro amoxicilin a přibližně 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 ve formě kysličníku uhličitého vylučovaného plicní ventilací.

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 průměrný poločas eliminace přibližně jednu hodinu a průměrnou celkovou 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 výraznější u amoxicilinu, než u kyseliny klavulanové, protože ledvinami se vylučuje ve větší míře amoxicilin. Dávkování při poruše funkce ledvin tedy musí být takové, aby se zabránilo nevhodné akumulaci amoxicilinu, a přitom byly udrženy 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 monitorovat jaterní funkce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Studie karcinogenity nebyly s kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová ani s jejími složkami provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Xanthanová klovatina, koloidní bezvodý oxid křemičitý, srážený oxid křemičitý, jahodové aroma v prášku (obsahující benzylalkohol, ethanol, propylenglykol), krosppovidon, aspartam, sodná sůl karmelosy.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Prášek pro perorální suspenzi:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Rekonstituovaná suspenze:

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Spotřebujte do 7 dní.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla, bílý pojistný uzávěr z HDPE, perorální stříkačka nebo odměrná lžička, krabička.

Balení:

Prášek pro přípravu 35 ml suspenze

Prášek pro přípravu 70 ml suspenze

Prášek pro přípravu 140 ml suspenze

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Perorální podání.

Způsob přípravy suspenze: nejdříve lahvičkou zatřepejte tak, aby byl práškový obsah volně sypký. Potom přidejte ve dvou dávkách patřičné množství destilované vody (viz následující tabulka), po každém přidání důkladně protřepejte. Po rekonstituci má připravená suspenze bílou až slabě nažloutlou barvu.

Před odebráním každé dávky je nutné suspenzi protřepat.

Konečný objem rekonstituované suspenze	Objem destilované vody nutné k rekonstituci
35 ml	31 ml

70 ml	62 ml
140 ml	124 ml

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 / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/387/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19.10.2005

Datum posledního prodloužení registrace: 30.04.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 3. 2023