

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amoksiklav 625 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta přípravku Amoksiklav 625 mg obsahuje amoxicillinum 500 mg (jako amoxicillinum trihydricum) a acidum clavulanicum 125 mg (jako kalii clavulanas). Poměr je 4:1.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Bílé až mírně nažloutlé, oválné, bikonvexní potahované tablety o rozměrech přibližně 10 mm x 21 mm, na jedné straně vyraženo GG N6.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Amoksiklav je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých 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.

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 umístění infekce
- věk, tělesnou hmotnost a renální funkce pacienta, jak je uvedeno dále.

V případě potřeby je nutno zvážit použití alternativních prezentací kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová (tj. takových, které poskytují vyšší dávky amoxicilinu a/nebo jiné poměry amoxicilinu ke kyselině klavulanové) (viz body 4.4 a 5.1).

Pro dospělé a děti > 40 kg poskytuje tato formulace přípravku Amoksiklav celkovou denní dávku 1500 mg amoxicilinu/375 mg kyseliny klavulanové při dávkování podle níže uvedeného doporučení. U dětí < 40 kg tato formulace přípravku Amoksiklav poskytuje maximální denní dávku 2400 mg amoxicilinu a 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 jiná formulace přípravku Amoksiklav, 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

Jedna tableta (dávka 500 mg/125 mg) třikrát denně.

Pediatrická populace

Děti > 40 kg

Jedna tableta (dávka 500 mg/125 mg) třikrát denně.

Děti < 40 kg

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

Děti mohou být léčeny přípravkem Amoksiklav nebo jinou formulací kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová, jako jsou suspenze nebo pediatrické sáčky.

U dětí mladších 2 let nejsou ohledně dávek vyšších než 40 mg/10 mg na kg za den pro formulace amoxicilinu/kyseliny klavulanové 4:1 k dispozici žádné klinické údaje.

U pacientů mladších 2 měsíců nejsou ohledně formulací amoxicilinu/kyseliny klavulanové 4:1 k dispozici žádné klinické údaje.

Starší pacienti

Úprava dávky není nutná.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování je založena na nejvyšší doporučené hladině amoxicilinu.

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

Dospělí 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 (pokud jsou sérové koncentrace amoxicilinu a kyseliny klavulanové 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 jedna denní dávka (maximum 500 mg/125 mg)
Hemodialýza	15 mg/3,75 mg/kg jednou denně Před zahájením hemodialýzy 15 mg/3,75 mg/kg. K obnově obsahu léčivých látek by po ukončení hemodialýzy mělo být podáno 15 mg/3,75 mg na kg tělesné hmotnosti.

Porucha funkce jater

Dávkujte opatrně a v pravidelných intervalech sledujte jaterní funkce (viz body 4.3 a 4.4).

Způsob podání

Přípravek Amoksiklav je určen k perorálnímu 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.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, nebo na 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 jiná 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 betalaktamy, 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 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 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 zvážena 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. Při současném předepisování antikoagulancií je nutno provádět příslušné sledování. Může být nezbytná úprava dávek 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 glukosaoxidázové metody při testování přítomnosti glukosy 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 červených krvinek, 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 polyfuranosami. 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 méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 acenokumarem nebo warfarinem, kterým je předepsána kúra amoxicilinu. Pokud je souběžné 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, seříděné 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	
Kandidóza sliznic a kůže	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 systému ¹⁰	
Angioneurotický edém	Není známo
Anafylaxe	Není známo
Syndrom podobný sérové nemoci	Není známo
Hypersenzitivní vaskulitida	Není známo
Poruchy nervového systému	
Závratě	Méně časté
Bolesti 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
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 tkáně ⁷	
Kožní vyrážka	Méně časté
Svědění	Méně časté
Kopřivka	Méně časté
Erythema multiforme	Vzácné
Stevensův-Johnsonův syndrom	Není známo
Toxická epidermální nekrolýza	Není známo
Bulózní exfoliativní dermatitida	Není známo
Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) ⁹	Není známo
Léková interakce 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
1 Viz bod 4.4 2 Viz bod 4.4 3 Nauzea 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 zjištěno mírné zvýšení AST a/nebo ALT, nicméně význam těchto zjištění není znám. 6 Tyto příhody 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. a 4.4	

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

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

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci; kombinace penicilinového antibiotika s inhibitorem beta-laktamázy,
ATC kód: J01CR02

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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 stěny. Inhibice syntézy peptidoglykanu vede k oslabení buněčné stěny, po čemž obvykle následuje lýza buňky a její smrt.

Amoxicilin je citlivý na degradaci beta-laktamázy vytvářenými rezistentními bakteriemi, takže spektrum aktivity samotného amoxicilinu nezahrnuje organismy, které tyto enzymy vytvářejí.

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-laktamázy
- změna v proteinech vázících 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.

Limitní hodnoty

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

Organismus	Limitní hodnoty citlivosti (µg/ml)		
	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 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

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

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§ Přirozená střední citlivost za nepřítomnosti získaného mechanismu rezistence.
 £ 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 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 500 mg/125 mg	500	7,19 $\pm$ 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 $\pm$ 8,87	1,15 $\pm$ 0,20
Kyselina klavulanová					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 $\pm$ 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 $\pm$ 3,86	0,98 $\pm$ 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 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 kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová ani s jejími složkami provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), mikrokrytalická celulóza.

Potahová vrstva tablety: hypromelosa, ethylcelulóza, cetylalkohol, natrium-lauryl-sulfát, triethyl-citrát, oxid titaničitý (E 171), mastek.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr nebo Al strip, krabička.

Potahované tablety přípravku Amoksiklav 625 mg jsou dodávány v balení po 21 potahovaných tabletách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

15/265/92-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15.04.1992

Datum posledního prodloužení registrace: 26.02.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 3. 2023