

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MEDOCLAV 875 mg/125 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje amoxicillinum 875 mg (jako amoxicillinum trihydricum) a acidum clavulanicum 125 mg (jako kalii clavulanas).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 1,68 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílé, konvexní potahované tablety ve tvaru tobolky, o rozměrech jádra 21,5 x 10,0 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

MEDOCLAV je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých a dětí (viz body 4.2, 4.4 a 5.1):

- Akutní bakteriální sinusitida (vhodným způsobem diagnostikovaná)
- Akutní zánět středního ucha
- Akutní exacerbace chronické bronchitidy (vhodným způsobem diagnostikovaná)
- Komunitní pneumonie
- Cystitida
- Pyelonefritida
- Infekce kůže a měkkých tkání, zejména celulitida, pokousání zvířaty, závažný dentální absces se šířící se celulitidou
- Infekce kostí a kloubů, zejména osteomyelitida

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení ke správnému používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

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

- předpokládané patogeny a jejich pravděpodobnou citlivost k antibiotiku (viz bod 4.4)
- závažnost a místo infekce
- věk, tělesnou hmotnost a renální funkce pacienta tak, jak je uvedeno níže.

Podle potřeby je možno zvážit použití alternativních přípravků (např. přípravků s vyšším obsahem amoxicilinu a/nebo s rozdílným poměrem amoxicilinu a kyseliny klavulanové). Viz body 4.4 a 5.1.

Při doporučeném dávkování uvedeném níže poskytuje tato formulace při podávání dospělým a dětem s tělesnou hmotností ≥ 40 kg dvakrát denně celkovou denní dávku 1750 mg amoxicilinu/250 mg kyseliny klavulanové, při podávání třikrát denně celkovou denní dávku 2625 mg amoxicilinu/375 mg kyseliny klavulanové. Při doporučeném dávkování uvedeném níže poskytuje tato formulace 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 jiný přípravek a vyhnout se tak podání zbytečně vysokých denních dávek kyseliny klavulanové (viz body 4.4 a 5.1).

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

Dospělí a děti s tělesnou hmotností ≥ 40 kg

Doporučená dávka:

- Standardní dávka (pro všechny indikace): 875 mg/125 mg dvakrát denně
- Vyšší dávka (zvláště u infekcí jako jsou otitis media, sinusitida, infekce dolních cest dýchacích a infekce močového ústrojí): 875 mg/125 mg třikrát denně

Pediatrická populace

Děti s tělesnou hmotností < 40 kg

Děti mohou být léčeny amoxicilinem/kyselinou klavulanovou ve formě tablet nebo prášku pro perorální suspenzi.

Doporučené dávky:

- 25 mg/3,6 mg/kg/den až 45 mg/6,4 mg/kg/den podávaných ve dvou rozdělených dávkách;
- U některých infekcí (jako je otitis media, sinusitida a infekce dolních cest dýchacích) je možno zvážit dávku až 70 mg/10 mg/kg/den podávaných ve dvou rozdělených dávkách.

Vzhledem k tomu, že tablety není možné dělit, nesmí být děti s tělesnou hmotností méně než 25 kg léčeny amoxicilinem/kyselinou klavulanovou ve formě tablet.

V tabulce níže je uveden přehled dávek amoxicilinu a kyseliny klavulanové (v mg/kg tělesné hmotnosti), které obdrží děti s tělesnou hmotností 25 až 40 kg po podání jedné 875 mg/125 mg tablety.

Tělesná hmotnost [kg]	40	35	30	25	Doporučená jednotlivá dávka [mg/kg tělesné hmotnosti] (viz výše)
Amoxicilin [mg/kg tělesné hmotnosti] v jedné dávce (1 potahovaná tableta)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5–22,5 (až 35)
Kyselina klavulanová [mg/kg tělesné hmotnosti] v jedné dávce (1 potahovaná tableta)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8–3,2 (až 5)

Děti s tělesnou hmotností menší než 25 kg mají být léčeny amoxicilinem/kyselinou klavulanovou ve formě prášku pro perorální suspenzi.

Klinické údaje o amoxicilinu/kyselině klavulanové v poměru 7:1 a dávce vyšší než 45 mg/6,4 mg/kg/den u dětí mladších 2 let nejsou k dispozici.

Neexistují klinické údaje pro amoxicilin/kyselinu klavulanovou v poměru 7:1 u pacientů mladších než 2 měsíce. Pro tuto věkovou skupinu proto nelze stanovit doporučené dávkování.

Starší pacienti

Není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

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

U pacientů s clearance kreatininu (CrCl) méně než 30 ml/min se užívání přípravků obsahujících amoxicilin/kyselinu klavulanovou v poměru 7:1 nedoporučuje, protože nejsou k dispozici údaje pro úpravy dávkování.

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

MEDOCLAV je určen pro perorální podání.

Doporučuje se užívat přípravek na začátku jídla, aby se minimalizovala potenciální gastrointestinální nesnášenlivost.

Léčba může být zahájena parenterálním podáváním dle SmPC pro intravenózní lékovou formu a dále lze pokračovat v perorálním podávání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na peniciliny, na arašidy nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná okamžitá hypersenzitivní reakce (např. anafylaxe) na další beta-laktamová antibiotika (např. cefalosporin, karbapenem nebo monobaktam) v anamnéze.
- Žloutenka/porucha funkce jater v anamnéze vzniklé v souvislosti s užitím amoxicilinu/kyseliny klavulanové (viz bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby amoxicilinem/kyselinou klavulanovou je nutné získat podrobnou anamnézu s ohledem na předchozí hypersenzitivní reakce na penicilinová antibiotika, cefalosporinová antibiotika nebo další beta-laktamová antibiotika (viz body 4.3 a 4.8).

U pacientů léčených peniciliny byly hlášeny závažné a v ojedinělých případech fatální hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktoidních 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). Uvedené reakce se vyskytují spíše u osob, které udávají hypersenzitivitu na penicilin nebo trpí atopickým ekzémem. Dojde-li k alergické reakci, musí se léčba amoxicilinem/kyselinou klavulanovou ihned přerušit a zahájí se vhodná alternativní léčba.

Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky (DIES) byl hlášen hlavně u dětí léčených amoxicilinem/klavulanátem (viz bod 4.8). DIES je alergická reakce, jejímž hlavním příznakem je prodloužené zvracení (1–4 hodiny po podání 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.

V případech, kdy se prokáže, že infekce je způsobena organismy citlivými na amoxicilin, má být v souladu s oficiálními doporučeními zvaženo převedení pacienta z léčby amoxicilinem/kyselinou klavulanovou na samotný amoxicilin.

Tato formulace přípravku s amoxicilinem/kyselinou klavulanovou není vhodné podávat v případech, kdy existuje vysoké riziko, že předpokládané patogeny jsou rezistentní k beta-laktamovým antibiotikům, přičemž rezistence není zprostředkována beta-laktamázami vnímavými k inhibici kyseliny klavulanovou. Tato formulace nemá být užívána k léčbě infekcí způsobených k penicilinu necitlivým *S. pneumoniae*.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů užívajících vysoké dávky se mohou objevit křeče (viz bod 4.8).

Kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová nemá být podávána pacientům s podezřením na infekční mononukleózu, neboť po léčbě amoxicilinem byly u těchto pacientů pozorovány morbiliformní vyrážky.

Souběžné užívání alopurinolu při léčbě amoxicilinem zvyšuje pravděpodobnost výskytu alergické reakce.

Dlouhodobé podávání může vést k pomnožení necitlivých mikroorganismů.

Na začátku léčby se může objevit generalizovaný erytém s výskytem pustul doprovázený horečnatým stavem, což může být symptom akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), viz bod 4.8. Pokud se objeví tato reakce, je třeba ukončit léčbu amoxicilinem/kyselinou klavulanovou a další podávání amoxicilinu je kontraindikováno.

U pacientů s poruchou funkce jater mají být přípravky s obsahem amoxicilinu/kyseliny klavulanové užívány s opatrností (viz body 4.2, 4.3 a 4.8).

Jaterní příhody byly hlášeny zejména u mužů a starších pacientů a mohou být spojeny s prodlouženou léčbou. U dětí byly tyto příhody hlášeny velmi vzácně. V celé populaci pacientů se známky a příznaky obvykle objevují v průběhu léčby nebo krátce po skončení léčby, ale v některých případech se mohou objevit až za několik týdnů po skončení léčby. Obvykle bývají reverzibilní. Jaterní příznaky mohou být závažné a ve velmi vzácných případech byla hlášena i úmrtí. K tomu docházelo téměř vždy u pacientů se současným závažným onemocněním nebo při současném užívání léčiv se známými potenciálními nežádoucími účinky na jaterní funkce (viz bod 4.8).

Kolitida vznikající v souvislosti s léčbou antibiotiky byla hlášena téměř u všech antibiotik a může být lehká až život ohrožující (viz bod 4.8). Tuto diagnózu je tedy třeba mít na paměti u pacientů, u kterých se v průběhu léčby nebo po léčbě antibiotiky objeví průjem. Pokud se objeví kolitida vznikající v souvislosti s léčbou antibiotiky, léčba amoxicilinem/kyselinou klavulanovou musí být okamžitě přerušena, je nutno vyhledat lékaře a musí být zahájena vhodná léčba. Podávání léčiv snižujících peristaltiku je v této situaci kontraindikováno.

Během dlouhodobé léčby se doporučuje pravidelně sledovat funkci jednotlivých orgánů a systémů, včetně ledvin, jater a krvetvorby.

U pacientů léčených amoxicilinem/kyselinou klavulanovou bylo ojediněle zjištěno prodloužení protrombinového času. Užívá-li pacient současně antikoagulancia, je třeba jej pečlivě sledovat. Úprava dávkování perorálních antikoagulancií může být nezbytná k udržení požadované úrovně antikoagulačního účinku (viz body 4.5 a 4.8).

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

U pacientů se sníženou diurézou byla velmi vzácně zaznamenána krystalurie (včetně akutního poškození ledvin), a to zejména při parenterální léčbě. Při podávání vysokých dávek amoxicilinu je vhodné udržovat dostatečný příjem a výdej tekutin, aby se předešlo možné amoxicilinové krystalurii. U pacientů se zavedeným močovým katétreem je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (viz body 4.8 a 4.9).

Při určování přítomnosti glukózy v moči v průběhu léčby amoxicilinem mají být používány enzymatické metody stanovení glukózové oxidázy, protože při použití jiných než enzymatických metod může dojít k falešně pozitivním výsledkům.

Přítomnost kyseliny klavulanové v přípravku může vést k nespecifické vazbě IgG a albuminu na membránu erytrocytů vedoucí k falešně pozitivitě Coombsova testu.

Byly hlášeny případy pozitivní testů za použití Bio-Red Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testů u pacientů užívajících amoxicilin/kyselinu klavulanovou, přičemž následně bylo zjištěno, že tito pacienti neměli infekci způsobenou *Aspergillum*. Byly hlášeny zkřížené reakce mezi non-*Aspergillovými* polysacharidy a polyfuranózy a Bio-Red Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testem. Z tohoto důvodu je třeba pozitivní výsledky těchto testů u pacientů užívajících amoxicilin/kyselinu klavulanovou posuzovat s opatrností a je třeba je potvrdit dalšími 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 jsou široce užívána v klinické praxi, aniž by byly hlášeny interakce. V odborné literatuře však nicméně byly popsány 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 může vést k potenciálnímu zvýšení jeho toxicity.

Probenecid

Současné užívání probenecidu se nedoporučuje. Probenecid snižuje renální tubulární sekreci amoxicilinu. Současné užití probenecidu může vést ke zvýšeným a přetrvávajícím krevním hladinám amoxicilinu, nikoliv 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. Nicméně 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 nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Omezené údaje týkající se použití amoxicilinu/kyseliny klavulanové v době těhotenství nenaznačují zvýšené riziko vrozených malformací. Studie u žen s předčasnou rupturou vaku blan plodu ukázala, že může být souvislost mezi profylaktickým podáváním amoxicilinu/kyseliny klavulanové a zvýšeným rizikem nekrotizující enterokolitidy novorozenců. Přípravek nemá být podáván v těhotenství, pokud to lékař nepovažuje za naprosto nezbytné.

Kojení

Obě léčivé látky jsou vylučovány do mateřského mléka (není známo, zda má kyselina klavulanová nějaké účinky na kojence). Důsledkem může být výskyt průjmu a mykotických infekcí sliznic u kojenců, což někdy může vést k nutnosti přerušení kojení. V úvahu je třeba vzít možnost rizika senzibilizace. Kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová může být užívána v době kojení pouze po zvážení poměru rizika a prospěchu lékařem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou průjem, nauzea a zvracení.

Nežádoucí účinky zaznamenané v průběhu klinických studií s kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová a po uvedení přípravku na trh seřazené podle MedDRA systémově-orgánové klasifikace jsou uvedeny níže.

Pro klasifikaci četnosti nežádoucích účinků se používá následující terminologie: Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); Velmi vzácné ($< 1/10000$); Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Infekce a infestace	
Kožní a slizniční kandidóza	Časté
Prerůstání 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 krvácivosti 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 spojená s léčbou antibiotiky ⁴	Není známo
Černé zbarvení jazyka, který se zdá být ochlupený	Není známo
Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky	není známo
Akutní pankreatitida	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 tkáň⁷	
Kožní vyrážka	Méně časté
Svědění	Méně časté
Kopřivka	Méně časté
Erythema multiforme	Vzácné
Stevens-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
¹ Viz bod 4.4 ² Viz bod 4.4 ³ Nauzea se objevuje častěji při vyšších perorálních dávkách. Pokud se objeví gastrointestinální reakce, je možno je zmírnit užíváním přípravku MEDOCLAV 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, význam tohoto nálezu však není znám. ⁶ Tyto nežádoucí účinky byly zaznamenány u dalších penicilinů a cefalosporinů (viz bod 4.4). ⁷ Dojde-li k výskytu hypersenzitivní kožní reakce, musí se léčba přerušit (viz bod 4.4). ⁸ Viz bod 4.9 ⁹ Viz bod 4.4 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

Příznaky předávkování

Mohou se objevit gastrointestinální příznaky a poruchy vodní a elektrolytové rovnováhy. Velmi vzácně byla zaznamenána krystalurie amoxicilinu způsobující v některých případech až renální selhání (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou renálních funkcí nebo u pacientů užívajících vysoké dávky se mohou objevit křeče.

Byly hlášeny případy vzniku sraženin v močovém katéttru, zejména po intravenózním podání vysokých dávek. U pacientů se zavedeným močovým katétrem je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (viz bod 4.4).

Léčba intoxikace

Gastrointestinální příznaky se léčí symptomaticky s důrazem na vodní a elektrolytovou rovnováhu. Amoxicilin/kyselina klavulanová mohou být odstraněny z oběhu hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální látky pro systémovou aplikaci; beta-laktamová antibiotika, peniciliny; Kombinace penicilinů, včetně inhibitorů beta-laktamázy; ATC kód: J01CR02.

Mechanismus účinku

Amoxicilin je polosyntetický penicilin (beta-laktamové antibiotikum) inhibující jeden nebo více enzymů (často označovaných jako proteiny vázající penicilin, PBPs) účastnících se biosyntetické tvorby bakteriálního peptidoglykanu, který je nedílnou strukturální součástí bakteriální buněčné stěny. Inhibice syntézy peptidoglykanu vede k oslabení buněčné stěny, obvykle následované buněčným rozpadem a bakteriální smrtí.

Amoxicilin je náchylný k degradaci pomocí beta-laktamázy produkovanými rezistentními bakteriemi a z tohoto důvodu spektrum aktivity samotného amoxicilinu neobsahuje organismy produkující tyto enzymy.

Kyselina klavulanová má beta-laktamovou strukturu podobnou penicilinům. Inaktivuje některé beta-laktamázy a tím zabraňuje inaktivaci amoxicilinu. Samotná kyselina klavulanová nevykazuje klinicky využitelný antibakteriální účinek.

Vztah PK/PD

Čas nad minimální inhibiční koncentrací ($T > MIC$) je považován za nejdůležitější parametr účinnosti amoxicilinu.

Mechanismy rezistence

Dvěma hlavními mechanismy rezistence beta-laktamových antibiotik jsou:

- inaktivace bakteriálními beta-laktamázami (které nejsou inhibovány kyselinou klavulanovou, včetně tříd B, C a D) změny v proteinech vázajících 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, zvláště u gramnegativních bakterií.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty MIC pro amoxicilin/kyselinu klavulanovou je určena Evropským výborem pro stanovení antimikrobiální účinnosti (EUCAST).

Patogen	Hraniční hodnoty citlivosti ($\mu\text{g/ml}$)		
	Citlivé	Středně citlivé	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	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$

Patogen	Hraniční hodnoty citlivosti (µg/ml)		
	Citlivé	Středně citlivé	Rezistentní
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1–2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegativní anaeroby ¹	≤ 4	8	> 8
Grampozitivní anaeroby ¹	≤ 4	8	> 8
Hraniční hodnoty vztahující se k „non-species“ ^{4,1}	≤ 2	4–8	> 8

¹ Uváděné hladiny se týkají koncentrací amoxicilinu. Pro účely testování citlivosti se používají fixní hladiny kyseliny klavulanové 2 mg/l.

² Uváděné hladiny jsou hladiny pro oxacilin.

³ Hraniční hodnoty uvedené v tabulce vycházejí z hraničních hodnot pro ampicilin.

⁴ Hraniční hodnota rezistentních kmenů R>8 mg/l zaručuje, že všechny izoláty s mechanismem rezistence jsou hlášeny jako rezistentní.

⁵ Hraniční hodnoty uvedené v tabulce vycházejí z hraničních hodnot pro benzylpenicilin.

Prevalence rezistence se může u jednotlivých druhů lišit místně i časově. Informace o lokální rezistenci je proto žádoucí, zejména při léčbě závažných infekcí. Podle potřeby může být nutné vyžádat si doporučení experta v případech, kdy místní prevalence rezistence je taková, že použití léčiva je přinejmenším u některých typů infekcí sporné.

Obvykle citlivé druhy
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin) [‡]
Koaguláza-negativní stafylokoky (citlivé na meticilin)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> a další beta-hemolytické streptokoky
Skupina <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u>
<i>Capnocytophaga spp.</i>
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobní mikroorganismy</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella spp.</i>

Druhy, u kterých může být získaná rezistence problémem
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecium</i> [§] <u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Přirozeně rezistentní organismy
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Další mikroorganismy</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<p>[§]Přirozená střední citlivost v nepřítomnosti získaných mechanismů rezistence.</p> <p>[‡]Všechny stafylokoky rezistentní na meticilin jsou rezistentní na amoxicilin/kyselinu klavulanovou.</p> <p>¹Infekce způsobené bakterií <i>Streptococcus pneumoniae</i>, rezistentní na penicilin, nemají být léčeny touto prezentací amoxicilinu/kyseliny klavulanové (viz body 4.2 a 4.4).</p> <p>²V některých zemích EU byly hlášeny kmeny se sníženou citlivostí, a to s frekvencí vyšší než 10 %.</p>

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Amoxicilin a kyselina klavulanová jsou při fyziologickém pH zcela rozpustné ve vodě. Obě složky se po perorálním podání rychle a dobře vstřebávají.

Po perorálním podání je biologická dostupnost amoxicilinu a kyseliny klavulanové přibližně 70 %. Plazmatické profily obou složek jsou podobné a čas k dosažení nejvyšších plazmatických koncentrací (T_{max}) je v obou případech přibližně jedna hodina.

Výsledky farmakokinetické studie, kdy byl zdravým dobrovolníkům nalačno podáván amoxicilin/kyselina klavulanová v dávkách 875 mg/125 mg dvakrát denně, jsou shrnuty v následující tabulce.

Průměrné (\pm SD) hodnoty farmakokinetických parametrů					
Podaná léčivá látka/léčivé látky	Dávka	C_{max}	t_{max}^*	AUC _(0–24 h)	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	1,5 (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 dosažené po podání amoxicilinu/kyseliny klavulanové jsou srovnatelné s koncentracemi, které nacházíme po perorálním podání ekvivalentního množství samotného amoxicilinu a kyseliny klavulanové.

Distribuce

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

Po intravenózním podání byly amoxicilin i kyselina klavulanová nalezeny ve žlučníku, abdominální tkáni, kůži, tuku, svalovině, synoviální a peritoneální tekutině, žluči a hnisu. Amoxicilin není dostatečně distribuován do cerebrospinální tekutiny.

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána významná tkáňová retence metabolitů žádné z léčivých látek. Amoxicilin, podobně jako další peniciliny, může být detekován v mateřském mléce. Stopová množství kyseliny klavulanové mohou být též nalezena v mateřském mléce (viz bod 4.6).

Amoxicilin i kyselina klavulanová procházejí placentární bariérou (viz bod 4.6).

Biotransformace

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

Eliminace

Amoxicilin se vylučuje převážně ledvinami, zatímco kyselina klavulanová se vylučuje ledvinami i extrarenální cestou.

Amoxicilin/kyselina klavulanová má u zdravých osob průměrný eliminační poločas přibližně 1 hodinu a průměrnou celkovou clearance přibližně 25 l/hodinu. Asi 60–70 % amoxicilinu a asi 40–65 % kyseliny klavulanové se vyloučí v nezměněné formě močí během prvních 6 hodin po podání jedné tablety kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová 250 mg/125 mg nebo 500 mg/125 mg. Na základě různých studií činilo ledvinné vylučování v průběhu 24 hodin 50–85 % pro amoxicilin a 27–60 % pro kyselinu klavulanovou.

V případě kyseliny klavulanové je největší podíl léčiva vyloučen v průběhu prvních 2 hodin po podání.

Současné podání probenecidu prodlužuje vylučování amoxicilinu, ale neprodukuje renální vylučování kyseliny klavulanové (viz bod 4.5).

Věk

Eliminační poločas amoxicilinu je u dětí ve věku od přibližně 3 měsíců do 2 let podobný a srovnatelný s eliminačním poločasem zaznamenaným u starších dětí a dospělých. U velmi malých dětí (včetně nedonošených novorozenců) nemá v prvním měsíci života interval podávání překročit dvě dávky denně vzhledem k nezralosti renální cesty vylučování. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je větší pravděpodobnost snížené renální funkce, je třeba určovat dávku s opatrností a může být užitečné sledovat renální funkce.

Pohlaví

Při perorálním podávání přípravku amoxicilinu/kyseliny klavulanové zdravým mužům a ženám nemělo pohlaví významný vliv na farmakokinetiku amoxicilinu ani kyseliny klavulanové.

Porucha funkce ledvin

Celková sérová clearance amoxicilinu/kyseliny klavulanové se snižuje proporcionálně se snižující se renální funkcí. Snížení clearance je významnější u amoxicilinu než u kyseliny klavulanové, neboť amoxicilin je vylučován ledvinami ve větší míře. Dávkování při poruše funkce ledvin je tedy třeba upravit tak, aby se zabránilo nepřiměřené akumulaci amoxicilinu, a přitom byly udrženy adekvátní hladiny kyseliny klavulanové (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Pacienti s poruchou jaterních funkcí musí být léčeni s opatrností a jaterní funkce mají být monitorovány v pravidelných intervalech.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Studie kancerogenity nebyly s amoxicilinem/kyselinou klavulanovou ani s jejich metabolity prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E 171)

mastek (E 553b)

makrogol 4000

sójový lecithin (E 322)

čištěná voda

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 světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al-PVC-Al blistry obsahující 2, 4, 10, 12, 14, 16, 20, 24 nebo 30 tablet. K dispozici je také nemocniční balení obsahující 100 nebo 500 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medochemie Bohemia, spol. s r.o., Vyskočilova 1566, 140 00 Praha 4 - Michle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/173/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 9. 2018

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 2. 2023