

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

MEGAMOX BID 1 g  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje trihydrát amoxicilínu, čo zodpovedá 875 mg amoxicilínu a klavulan draselný čo zodpovedá 125 mg kyseliny klavulánovej.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 24,5 mg draslíka a 7,9 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biela až sivobiela, filmom obalená tableta s rozmermi 21,5 x 10,0 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

MEGAMOX BID 1 g je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých a detí (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1):

- Akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná)
- Akútna otitis media acuta
- Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovanej)
- Pneumónia získaná v komunite
- Cystitída
- Pyelonefritída
- Infekcie kože a mäkkého tkaniva, najmä celulitída, uhryznutie zvierat'om, závažný zubný absces so šíriacou sa celulitídou
- Infekcie kostí a kĺbov, najmä osteomyelitída.

Do úvahy sa má vziať oficiálne usmernenie o náležitom používaní antibakteriálnych látok.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávky sú všade vyjadrené v zmysle obsahu amoxicilínu/kyseliny klavulánovej, okrem prípadov, v ktorých sú dávky vyjadrené v zmysle jednotlivej zložky.

Dávka, ktorá sa zvolí na liečbu individuálnej infekcie, musí zohľadňovať:

- Predpokladané patogény a ich pravdepodobnú citlivosť na antibakteriálne látky (pozri časť 4.4)

- Závažnosť infekcie a miesto infekcie
- Vek, telesnú hmotnosť a funkciu obličiek pacienta, ako je uvedené nižšie.

V prípade potreby sa má zvážiť použitie alternatívnych foriem (napr. takých, ktoré poskytujú vyššie dávky amoxicilínu a/alebo odlišný pomer amoxicilínu a kyseliny klavulánovej) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pre dospelých a deti vážiace  $\geq 40$  kg poskytuje táto lieková forma MEGAMOXU BID 1 g celkovú dennú dávku 1 750 mg amoxicilínu/250 mg kyseliny klavulánovej, pri dávke podávanej dvakrát denne a 2 625 mg amoxicilínu/375 mg kyseliny klavulánovej pri dávke podávanej trikrát denne, keď sa podáva tak, ako je odporúčané nižšie. Pre deti vážiace  $<40$  kg poskytuje táto lieková forma rovnakú dennú dávku ako u detí vážiacich  $>40$  kg. Je potrebné vziať do úvahy hmotnosť dieťaťa a dávkovanie stanoviť podľa informácií uvedených nižšie. Ak sa usúdi, že je potrebná vyššia denná dávka amoxicilínu, odporúča sa zvoliť iný liek, aby sa predišlo podávaniu zbytočne vysokých denných dávok kyseliny klavulánovej (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dĺžka liečby sa má určiť podľa odpovede pacienta. Niektoré infekcie (napr. osteomyelitída) vyžadujú dlhodobejšiu liečbu. Liečba nemá presiahnuť 14 dní bez vyšetrenia stavu pacienta (údaje o dlhodobej liečbe, pozri časť 4.4).

#### Dospelí a deti vážiace $\geq 40$ kg

Odporúčané dávky:

- štandardná dávka (pri všetkých indikáciách): 875 mg/125 mg dvakrát denne,
- vyššia dávka (najmä pri infekciách akými sú otitis media, sinusitída, infekcie dolných dýchacích ciest a infekcie močových ciest): 875 mg/125 mg trikrát denne.

#### Deti vážiace $< 40$ kg

Deti sa môžu liečiť tabletami, suspenziou alebo pediatrickými vreckami.

Odporúčané dávky:

- 25 mg/3,6 mg/kg/deň až 45 mg/6,4 mg/kg/deň, ktoré sa podávajú rozdelené do dvoch dávok,
- pri niektorých infekciách (akými sú otitis media, sinusitída a infekcie dolných dýchacích ciest) sa môže zvážiť podávanie až 70 mg/10 mg/kg/deň, ktoré sa podávajú rozdelené do dvoch dávok.

Nie sú k dispozícii klinické údaje o liekových formách s pomerom amoxicilínu a kyseliny klavulánovej 7:1 týkajúce sa dávok vyšších než 45 mg/6,4 mg na kg denne u detí mladších ako 2 roky.

Nie sú žiadne klinické údaje o liekových formách 7:1 pre pacientov mladších ako 2 mesiace. Preto nie je možné odporučiť dávkovanie pre túto skupinu pacientov.

#### Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) nad 30 ml/min nie je potrebná úprava dávky.

U pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) pod 30 ml/min sa použitie foriem MEGAMOXU s pomerom amoxicilínu a kyseliny klavulánovej 7:1 neodporúča, keďže nie sú k dispozícii žiadne odporúčania pre úpravu dávky.

### Porucha funkcie pečene

Liek je potrebné podávať opatrne a v pravidelných intervaloch sledovať funkciu pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Liek sa podáva na začiatku jedla, aby sa minimalizovala možná gastrointestinálna intolerancia a optimalizovala absorpcia amoxicilínu/kyseliny klavulánovej.

Liečba sa môže začať parenterálne a pokračovať perorálnou formou lieku.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá, na ktorýkoľvek z penicilínov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Anamnéza ťažkých, okamžitých reakcií z precitlivenosti (napr. anafylaxia) na iné betalaktámové liečivo (napr. cefalosporín, karbapeném alebo monobaktám).

Anamnéza žltacky/poruchy funkcie pečene vyvolanej amoxicilínom/kyselinou klavulánovou (pozri časť 4.8).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pred začatím liečby amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa má zostaviť podrobná anamnéza týkajúca sa predchádzajúcich reakcií z precitlivenosti na penicilíny, cefalosporíny alebo iné betalaktámové liečivá (pozri časti 4.3 a 4.8).

U pacientov liečených penicilínmi boli hlásené závažné a ojedinele smrteľné reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaktoidných a závažných kožných nežiaducich reakcií). Reakcie z precitlivenosti môžu tiež progredovať do Kounisovho syndrómu, závažnej alergickej reakcie, ktorá môže vyústiť do infarktu myokardu (pozri časť 4.8). Tieto reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u jedincov s anamnézou precitlivenosti na penicilín a u atopických jedincov. Ak sa vyskytne alergická reakcia, musí sa liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou ukončiť a začať vhodná alternatívna liečba.

Liekom vyvolaný syndróm enterokolitídy (drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) bol hlásený hlavne u detí dostávajúcich amoxicilín/kyselinu klavulánovú (pozri časť 4.8). DIES je alergická reakcia s hlavným príznakom proťahovaného vracania (1-4 hodiny po užití lieku) bez alergických kožných alebo respiračných príznakov. Ďalšie príznaky môžu zahŕňať bolesť brucha, hnačku, hypotenziu alebo leukocytózu s neutrofilou. Vyskytli sa závažné prípady vrátane progresie do šoku.

V prípade, že sa preukáže, že infekcia je vyvolaná mikroorganizmom (mikroorganizmami) citlivým (citlivými) na amoxicilín, má sa uvažovať o prechode z liečby amoxicilínom/kyselinou klavulánovou na liečbu amoxicilínom, a to v súlade s oficiálnym usmernením.

Tento liek nie je vhodný na použitie, keď existuje vysoké riziko, že predpokladané patogény majú zníženú citlivosť alebo rezistenciu na betalaktámové liečivá, ktorá nie je sprostredkovaná betalaktamázami citlivými na inhibíciu kyselinou klavulánovou. Tento liek sa nemá používať na liečbu *S. pneumoniae* rezistentného na penicilín.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, alebo u tých, ktorí sú liečení vysokými dávkami, sa môžu vyskytnúť kŕče (pozri časť 4.8).

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa nemajú podávať pri podozrení na infekčnú mononukleózu, keďže v súvislosti s týmto stavom sa po podaní amoxicilínu vyskytla morbiliformná vyrážka.

Súbežné podávanie alopurinolu počas liečby amoxicilínom môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku alergických kožných reakcií.

Dlhodobé podávanie môže ojedinele viesť k pomnoženiu necitlivých mikroorganizmov.

Generalizovaný erytém sprevádzaný horúčkou a spojený s pustulami, ktorý sa vyskytne na začiatku liečby, môže byť príznakom akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.8). Táto reakcia vyžaduje ukončenie liečby MEGAMOXOM BID 1 g a je kontraindikáciou akéhokoľvek následného podania amoxicilínu.

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa majú podávať opatrne pacientom s preukázanou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.8).

Účinky na pečeň sa hlásili predovšetkým u mužov a starších pacientov a môžu súvisieť s dlhodobou liečbou. Tieto nežiaduce účinky sa veľmi zriedkavo hlásili u detí. U všetkých pacientov sa prejavy a príznaky zvyčajne vyskytnú počas liečby alebo krátko po liečbe, ale v niektorých prípadoch sa môžu stať zjavnými až niekoľko týždňov po skončení liečby. Tieto nežiaduce účinky sú zvyčajne reverzibilné. Účinky na pečeň môžu byť ťažké a v extrémne zriedkavých prípadoch mali za následok úmrtie. Prípady úmrtia sa takmer vždy vyskytovali u pacientov so závažným základným ochorením, alebo u pacientov súbežne užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že môžu mať nežiaduce účinky na pečeň (pozri časť 4.8).

Kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík sa hlásila takmer pri všetkých antibakteriálnych látkach a jej závažnosť sa pohybuje od miernej až po život ohrozujúcu (pozri časť 4.8). Preto je dôležité vziať túto diagnózu do úvahy u pacientov, ktorí trpia hnačkou počas podávania akýchkoľvek antibiotík alebo bezprostredne po ich vysadení. Ak sa vyskytne kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík, musí sa liečba MEGAMOXOM BID 1 g ihneď ukončiť, vyhľadať pomoc lekára a začať vhodná liečba. V takomto prípade je podávanie antiperistaltických liekov kontraindikované.

Počas dlhodobej liečby sa odporúča pravidelné vyhodnocovanie funkcií orgánových systémov, vrátane funkcie obličiek, pečene a krvotvorby.

U pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa zriedkavo hlásilo predĺženie protrombínového času. Pri súbežnom predpísaní antikoagulancií sa má vykonávať náležité monitorovanie. Môže byť nutná úprava dávky perorálnych antikoagulancií na udržanie požadovaného stupňa antikoagulácie (pozri časť 4.5 a 4.8).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má dávka upraviť podľa stupňa poruchy (pozri časť 4.2).

U pacientov so zníženým výdajom moču sa veľmi zriedkavo pozorovala kryštalúria (vrátane akútneho poškodenia obličiek), predovšetkým pri parenterálnej liečbe. Počas podávania vysokých dávok amoxicilínu treba udržiavať dostatočný príjem tekutín a výdaj moču, aby sa znížila možnosť vzniku kryštalúrie vyvolanej amoxicilínom. U pacientov, ktorí majú v močovom mechúre zavedený katéter, sa má pravidelne kontrolovať jeho priechodnosť (pozri časti 4.8 a 4.9).

Počas liečby amoxicilínom sa majú vždy použiť enzymatické metódy s glukózooxidázou, keď sa robia testy na prítomnosť glukózy v moči, pretože pri použití neenzymatických metód sa môžu vyskytnúť falošne pozitívne výsledky.

Prítomnosť kyseliny klavulánovej môže spôsobiť nešpecifickú väzbu IgG a albumínu na membrány erytrocytov, čo vedie k falošne pozitívnemu výsledku Coombsovho testu.

U pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou boli hlásené pozitívne výsledky testu pri použití testu Platelia *Aspergillus* EIA od spoločnosti Bio-Rad laboratories, pričom následne sa zistilo, že títo pacienti infekciu vyvolanú *Aspergillus* nemajú. Hlásené boli skrížené reakcie medzi

polysacharidmi a polyfuránmi neaspergilového pôvodu a testom *Platelia Aspergillus* EIA od spoločnosti Bio-Rad laboratories. Preto sa musia pozitívne výsledky testu u pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou interpretovať opatrne a potvrdiť inými diagnostickými metódami.

#### **MEGAMOX BID 1 g obsahuje draslík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol draslíka (39 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

#### **MEGAMOX BID 1 g obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Perorálne antikoagulanciá

Perorálne antikoagulanciá a penicilínové antibiotiká sa v praxi používajú v značnej miere, pričom sa medzi nimi nehlásila interakcia. V literatúre sa však uvádzajú prípady zvýšeného medzinárodného normalizovaného pomeru u pacientov s udržiavacou liečbou acenokumarolom alebo warfarínom, ktorým sa nasadila liečba amoxicilínom. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, po pridaní alebo vysadení amoxicilínu sa má starostlivo sledovať protrombínový čas alebo medzinárodný normalizovaný pomer. Navyše môže byť nutná úprava dávky perorálnych antikoagulancií (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### Metotrexát

Penicilíny môžu znižovať vylučovanie metotrexátu, čo môže viesť k potencionálnemu zvýšeniu toxicity.

#### Probenecid

Súbežné použitie probenecidu sa neodporúča. Probenecid znižuje renálnu tubulárnu sekréciu amoxicilínu. Súbežné používanie probenecidu môže viesť k zvýšeniu a predĺženému trvaniu hladín amoxicilínu v krvi, nie však kyseliny klavulánovej.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Obmedzené údaje o použití amoxicilínu/kyseliny klavulánovej u gravidných žien nepreukázali zvýšené riziko vrodených malformácií. V jednej štúdiu u žien s predčasnou ruptúrou plodových obalov sa zistilo, že profylaktická liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou môže súvisieť so zvýšeným rizikom nekrotizujúcej enterokolitídy u novorodencov. Použitie počas gravidity sa má vyhnúť, pokiaľ prínos liečby nepreváži nad možnými rizikami pre matku aj pre plod.

#### Dojčenie

Obe látky sa vylučujú do materského mlieka (o účinkoch kyseliny klavulánovej na dojčené dieťa nie sú k dispozícii žiadne údaje). V dôsledku toho sa u dojčeného dieťaťa môže vyskytnúť hnačka a hubová infekcia slizníc, a preto je potrebné prerušiť dojčenie. Amoxicilín/kyselina klavulánová sa majú používať počas dojčenia až po zhodnotení prínosu/rizika ošetrovateľom lekárom.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa však vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. alergické reakcie, závraty, kŕče), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek („adverse drug reactions“, ADR) sú hnačka, nauzea a vracanie.

Nižšie sú uvedené ADR zaznamenané v klinických štúdiách a v rámci pozorovania po uvedení lieku na trh a sú zoradené podľa tried orgánových systémov, podľa MedDRA.

Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov sa použili nasledujúce výrazy.

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )

Neznáme (z dostupných údajov)

<u>Infekcie a nákazy</u>	
Slizničná a kožná kandidóza	Časté
Pomnoženie necitlivých mikroorganizmov	Neznáme
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>	
Reverzibilná leukopénia (vrátane neutropénie)	Zriedkavé
Trombocytopénia	Zriedkavé
Reverzibilná agranulocytóza	Neznáme
Hemolytická anémia	Neznáme
Predĺženie času krvácania a protrombínového času <sup>2</sup>	Neznáme
<u>Poruchy imunitného systému<sup>1</sup></u>	
Angioneurotický edém	Neznáme
Anafylaxia	Neznáme
Syndróm podobný sérovej chorobe	Neznáme
Alergická vaskulitída	Neznáme
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Závraty	Menej časté
Bolesť hlavy	Menej časté
Reverzibilná hyperaktivita	Neznáme
Krče <sup>2</sup>	Neznáme
Aseptická meningitída	Neznáme
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>	
Kounisov syndróm <sup>2</sup>	Neznáme
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	
Hnačka	Veľmi časté
Nauzea <sup>3</sup>	Časté
Vracanie	Časté
Indigestia	Menej časté
Kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík <sup>4</sup>	Neznáme
Čierny chlpatý jazyk	Neznáme

Liekom vyvolaný syndróm enterokolitídy	Neznáme
Akútna pankreatitída	Neznáme
<u>Poruchy pečene a žľových ciest</u>	
Vzostup hodnôt AST a/alebo ALT <sup>5</sup>	Menej časté
Hepatitída <sup>6</sup>	Neznáme
Cholestatická žltacka <sup>6</sup>	Neznáme
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva<sup>7</sup></u>	
Kožná vyrážka	Menej časté
Pruritus	Menej časté
Urtikária	Menej časté
Multiformný erytém	Zriedkavé
Stevensov-Johnsonov syndróm	Neznáme
Toxická epidermálna nekrolýza	Neznáme
Bulózna exfoliatívna dermatitída	Neznáme
Akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP) <sup>2</sup>	Neznáme
Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)	Neznáme
IgA lineárna dermatóza	Neznáme
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>	
Intersticiálna nefritída	Neznáme
Kryštalúria (vrátane akútneho poškodenia obličiek) <sup>8</sup>	Neznáme
<sup>1</sup> Pozri časť 4.3 a 4.4 <sup>2</sup> Pozri časť 4.4 <sup>3</sup> Nauzea je častejšie spojená s užívaním vyšších perorálnych dávok. Ak sa objavia gastrointestinálne reakcie, môže ich zmierniť užívanie MEGAMOXU na začiatku jedla. <sup>4</sup> Vrátnane pseudomembranóznej kolitídy a hemoragickej kolitídy (pozri časť 4.4) <sup>5</sup> Stredne závažný vzostup hodnôt AST a/alebo ALT sa zaznamenal u pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami, ale význam týchto zistení nie je známy. <sup>6</sup> Tieto nežiaduce účinky sa zaznamenali pri užívaní iných penicilínov a cefalosporínov (pozri časť 4.4). <sup>7</sup> Ak sa vyskytne alergická dermatitída, musí sa liečba ukončiť (pozri časť 4.4). <sup>8</sup> Pozri časť 4.9	

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

#### Príznaky a prejavy predávkovania

Môžu sa objaviť gastrointestinálne príznaky a porucha rovnováhy tekutín a elektrolytov. Pozorovala sa kryštalúria vyvolaná amoxicilínom, ktorá v niektorých prípadoch viedla k zlyhaniu obličiek (pozri časť 4.4).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, alebo u tých, ktorí sú liečení vysokými dávkami, sa môžu vyskytnúť kŕče.

Hlásilo sa, že amoxicilín sa môže vyzrážať v močovom katétri a to predovšetkým po intravenóznom podaní veľkých dávok. Priechodnosť katétra je potrebné pravidelne kontrolovať (pozri časť 4.4).

#### Liečba intoxikácie

Gastrointestinálne príznaky možno liečiť symptomaticky a zároveň treba dávať pozor na rovnováhu vody/elektrolytov.

Amoxicilín/kyselinu klavulánovú možno odstrániť z krvného obehu hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, kombinácie penicilínov, vrátane inhibítorov betalaktamáz; ATC kód: J01CR02.

#### Mechanizmus účinku

Amoxicilín je polosyntetický penicilín (betalaktámové antibiotikum), ktorý inhibuje jeden alebo viaceré enzýmy (často označované ako penicilín viažuce proteíny, PBP) biosynthetickej dráhy bakteriálneho peptidoglykán, ktorý je integrálnou štrukturálnou zložkou bakteriálnej bunkovej steny. Inhibícia syntézy peptidoglykánu vedie k oslabeniu bunkovej steny, po ktorej zvyčajne dochádza k lýze a smrti bunky.

Amoxicilín je citlivý na rozklad betalaktamázami produkovanými rezistentnými baktériami, a preto spektrum účinnosti samotného amoxicilínu nezahŕňa mikroorganizmy, ktoré produkujú tieto enzýmy.

Kyselina klavulánová je betalaktám, ktorý je štrukturálne príbuzný penicilínom. Inaktivuje niektoré betalaktamázové enzýmy, a tým zabraňuje inaktivácii amoxicilínu. Kyselina klavulánová sama o sebe nevykazuje klinicky prospešný antibakteriálny účinok.

#### Vzťah medzi farmakokinetikou (FK) a farmakodynamikou (FD)

Čas, počas ktorého je hladina amoxicilínu nad minimálnou inhibičnou koncentráciou ( $T > MIC$ ) sa považuje za hlavný determinant účinnosti amoxicilínu.

#### Mechanizmus rezistencie

Dva hlavné mechanizmy rezistencie na amoxicilín/kyselinu klavulánovú sú:

- Inaktivácia tými bakteriálnymi betalaktamázami, ktoré sami o sebe nie sú inhibované kyselinou klavulánovou, vrátane tých zo skupiny B, C a D.
- Zmena PBP, ktorá znižuje afinitu antibakteriálnej látky k cieľovému patogénu.

Nepriepustnosť baktérií alebo mechanizmus efluxných púmp môže vyvolať alebo prispieť k bakteriálnej rezistencii, najmä pri gramnegatívnych baktériách.

#### Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty MIC amoxicilínu/kyseliny klavulánovej pochádzajú od Európskej komisie pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).



Mikroorganizmus	Hraničné hodnoty citlivosti (µg/ml)		
	Citlivé	Intermediárne citlivé	Rezistentné
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Koaguláza negatívne stafylokoky <sup>2</sup>	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1 - 2	> 2
Enterobaktérie <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Gramnegatívne anaeróby <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Grampozitívne anaeróby <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Hraničné hodnoty nezávislé od bakteriálnych druhov <sup>1</sup>	≤ 2	4 - 8	> 8
<sup>1</sup> Hlásené hodnoty sa týkajú koncentrácií amoxicilínu. Pre účely testovania citlivosti je koncentrácia kyseliny klavulánovej pevne stanovená na 2 mg/l. <sup>2</sup> Hlásené hodnoty sa týkajú koncentrácií oxacilínu. <sup>3</sup> Hraničné hodnoty v tabuľke vychádzajú z hraničných hodnôt ampicilínu. <sup>4</sup> Hraničná hodnota rezistencie rovnajúca sa R > 8 mg/l zaisťuje, že všetky izoláty s mechanizmom rezistencie sú hlásené ako rezistentné. <sup>5</sup> Hraničné hodnoty v tabuľke vychádzajú z hraničných hodnôt benzylpenicilínu.			

Prevalencia rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo meniť a je potrebné získať lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe ťažkých infekcií. V prípade potreby sa má vyhľadať rada odborníka, keď je lokálna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť liečiva je minimálne pri niektorých typoch infekcie sporná.

<p><u>Obvykle citlivé druhy</u></p> <p><u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u>  <i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Gardnerella vaginalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín)£</p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>1</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> a iné betahemolytické streptokoky  skupina <i>Streptococcus viridans</i></p> <p><u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u>  <i>Capnocytophaga</i> sp.  <i>Eikenella corrodens</i>  <i>Haemophilus influenzae</i><sup>2</sup>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Anaeróbne mikroorganizmy</u>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Prevotella</i> sp.</p>
<p><u>Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia</u></p> <p><u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u>  <i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p><u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Inherentne rezistentné mikroorganizmy</u></p> <p><u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u>  <i>Acinetobacter</i> sp.  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter</i> sp.  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Providencia</i> sp.  <i>Pseudomonas</i> sp.  <i>Serratia</i> sp.  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Iné mikroorganizmy</u>  <i>Chlamydophila pneumoniae</i>  <i>Chlamydophila psittaci</i>  <i>Coxiella burnetti</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Prirodzená intermediárna citlivosť pri neprítomnosti získaného mechanizmu rezistencie.  £ Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na amoxicilín/kyselinu klavulánovú.  <sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i>, ktorý je rezistentný na penicilín, sa nemá liečiť touto formou amoxicilínu/kyseliny klavulánovej (pozri časti 4.2 a 4.4).  <sup>2</sup> Kmene so zníženou citlivosťou boli v niektorých krajinách EÚ hlásené s frekvenciou vyššou ako 10 %.</p>

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Amoxicilín a kyselina klavulánová sú pri fyziologickom pH plne rozpustné vo vodnom roztoku. Po perorálnom podaní sa obe zložky rýchlo a dobre absorbujú. Optimálna absorpcia amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sa dosiahne, keď sa liek užije na začiatku jedla. Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť amoxicilínu a kyseliny klavulánovej približne 70 %. Plazmatický profil oboch zložiek je podobný a čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie ( $T_{max}$ ) je v oboch prípadoch približne jedna hodina.

Nižšie sú uvedené farmakokinetické výsledky získané v štúdiu, v ktorej sa amoxicilín/kyselina klavulánová (875 mg/125 mg tablety trikrát denne) podávali nalačno skupinám zdravých dobrovoľníkov.

Priemerné ( $\pm$ SD) hodnoty farmakokinetických parametrov					
Podané liečivo (liečivá)	Dávka	$C_{max}$	$T_{max}$ *	AUC <sub>(0-24h)</sub>	T 1/2
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
Amoxicilín					
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 klavulánová					
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 - amoxicilín, CA - kyselina klavulánová * Medián (rozmedzie)					

Koncentrácie amoxicilínu a kyseliny klavulánovej v sére dosiahnuté po podaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sú podobné koncentráciám dosiahnutým po perorálnom podaní rovnakých dávok samotného amoxicilínu alebo samotnej kyseliny klavulánovej.

### Distribúcia

Asi 25 % z celkového množstva kyseliny klavulánovej v plazme a 18 % z celkového množstva amoxicilínu v plazme sa viaže na bielkoviny. Zdanlivý distribučný objem je asi 0,3 - 0,4 l/kg pri amoxicilíne a asi 0,2 l/kg pri kyseline klavulánovej.

Po intravenóznom podaní sa amoxicilín aj kyselina klavulánová zistili v žľčníku, brušnom tkanive, koži, tukovom a svalovom tkanive, v synoviálnej a peritoneálnej tekutine, v žľči a hnise. Amoxicilín sa v dostatočnej miere nedistribuuje do mozgovomiechovej tekutiny.

Štúdie na zvieratách nepreukázali ani pri jednej zo zložiek významné zadržiavanie látok súvisiacich s liečivom v tkanivách. Amoxicilín, ako väčšinu penicilínov, je možné zistiť v materskom mlieku. V materskom mlieku môžu byť zistené aj stopové množstvá kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.6).

Preukázalo sa, že amoxicilín aj kyselina klavulánová prechádzajú placentárnou bariérou (pozri časť 4.6).

### Biotransformácia

Amoxicilín sa čiastočne vylučuje močom vo forme inaktívnej kyseliny penicilínovej v množstve zodpovedajúcom 10 až 25 % úvodnej dávky. Kyselina klavulánová sa u človeka intenzívne metabolizuje a vylučuje sa močom a stolicou a vo forme oxidu uhličitého sa vylučuje pľúcnou ventiláciou.

### Eliminácia

Amoxicilín sa vylučuje hlavne obličkami, zatiaľ čo kyselina klavulánová sa vylučuje obličkami i mimoobličkovou cestou.

U zdravých jedincov je priemerný eliminačný polčas amoxicilínu/kyseliny klavulánovej približne jedna hodina a priemerný celkový klírens je približne 25 l/h. Približne 60 až 70 % amoxicilínu a približne 40 až 65 % kyseliny klavulánovej sa vylúči v nezmenenej forme močom v priebehu prvých 6 h po podaní jednorazovej dávky MEGAMOX 375 alebo MEGAMOX 625 forte tabliet. Rôzne štúdie zistili, že v priebehu 24 hodín sa močom vylúči 50 až 85 % amoxicilínu a 27 až 60 % kyseliny klavulánovej. V prípade kyseliny klavulánovej sa najväčšie množstvo liečiva vylúči v priebehu prvých 2 hodín po podaní.

Súbežné podanie probenecidu spomaľuje vylučovanie amoxicilínu, ale nespomaľuje vylučovanie kyseliny klavulánovej obličkami (pozri časť 4.5).

#### Vek

Eliminačný polčas amoxicilínu u malých detí vo veku okolo 3 mesiacov až 2 rokov a u starších detí a dospelých je podobný. U veľmi malých detí (vrátane predčasne narodených novorodencov) v prvom týždni života nemá interval podávania prekročiť podávanie dvakrát denne, vzhľadom na nezrelosť renálnej cesty vylučovania. Keďže u starších pacientov existuje vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, dávka sa má zvoliť opatrne a môže byť užitočné sledovať funkciu obličiek.

#### Pohlavie

Po perorálnom podaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej zdravým mužom a ženám nemalo pohlavie významný vplyv na farmakokinetiku amoxicilínu ani kyseliny klavulánovej.

#### Porucha funkcie obličiek

Celkový sérový klírens amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sa znižuje úmerne znižujúcej sa funkcii obličiek. Znížený klírens liečiva je výraznejší pri amoxicilíne než pri kyseline klavulánovej, nakoľko amoxicilín sa obličkami vylučuje vo vyššej miere. Pri poruche funkcie obličiek sa preto musia zvoliť také dávky, pri ktorých sa zabráni nadmernej kumulácii amoxicilínu, ale zároveň sa zachovajú dostatočné hladiny kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.2).

#### Porucha funkcie pečene

Pacientom s poruchou funkcie pečene sa má liek podávať opatrne a v pravidelných intervaloch sa má sledovať funkcia pečene.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej vykonané na psoch preukázali podráždenie žalúdka, vracanie a zafarbený jazyk.

Štúdie karcinogenity sa s MEGAMOXOM BID 1 g alebo jeho zložkami neuskutočnili.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Sodná soľ karboxymetylškrobu A  
Stearát horečnatý (E 572)  
Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
Mikrokryštalická celulóza (E 460)

#### Obal tablety

Propylénglykol (E 1520)

Etylcelulóza  
Hypromelóza (E 464)  
Oxid titaničitý (E 171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Biela HDPE fľaša s uzáverom so závitom a vysušovacími granulami alebo Al/Al blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

*Veľkosť balenia:* 14 filmom obalených tabliet

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.  
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B, Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugalsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0235/03-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28. júla 2003  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. októbra 2009

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2023