

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Amoksiklav 600 mg/42,9 mg/5 ml
prášok na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml rekonštituovanej suspenzie (zodpovedajúci 0,3 g prášku) obsahuje 120 mg amoxicilínu (vo forme trihydrátu amoxicilínu) a 8,58 mg kyseliny klavulánovej (vo forme klavulanu draselného). Každých 5 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 600 mg amoxicilínu (vo forme trihydrátu amoxicilínu) a 42,9 mg kyseliny klavulánovej (vo forme klavulanu draselného).

Pomocné látky so známym účinkom

Jeden ml rekonštituovanej suspenzie (zodpovedajúci 0,3 g prášku) obsahuje 0,0034 mg benzylalkoholu, menej ako 0,0008 mg etanolu a menej ako 0,0000034 mg siričitanov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu.
Biely až svetložltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Amoksiklav je indikovaný deťom vo veku od 3 mesiacov a s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg na liečbu nasledujúcich infekcií, spôsobených alebo pravdepodobne spôsobených *Streptococcus pneumoniae* rezistentnému voči penicilínu (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1):

- Akútny zápal stredného ucha
- Pneumónia získaná v komunite

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

- Predpokladané patogény a ich pravdepodobnú citlivosť na antibakteriálne látky (pozri časť 4.4)
- Závažnosť a miesto infekcie
- Vek, telesnú hmotnosť a funkciu obličiek pacienta, ako je uvedené nižšie.

Liečba nemá presiahnuť 14 dní bez vyšetrenia stavu pacienta (pozri časť 4.4 pre údaje o dlhodobej liečbe).

Dospelí a deti vážiace ≥ 40 kg

Nie sú skúsenosti s liečbou Amoksiklavom u dospelých a detí vážiacich ≥ 40 kg, preto nie je možné odporučiť dávku.

Deti vážiace < 40 kg (vo veku ≥ 3 mesiace)

Odporúčaná dávka Amoksiklavu je 90/6,4 mg/kg/deň v dvoch rozdelených dávkach.

Nie sú k dispozícii klinické údaje o použití Amoksiklavu u detí vo veku do 3 mesiacov.

Porucha funkcie obličiek

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

U pacientov s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min sa použitie Amoksiklavu neodporúča, nakoľko nie sú dostupné odporúčania na úpravu dávky.

Porucha funkcie pečene

Liek podávajte s opatrnosťou a v pravidelných intervaloch sledujte funkciu pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

Spôsob podávania

Amoksiklav je určený na perorálne použitie.

Podávajte na začiatku jedla, aby sa minimalizovala možná gastrointestinálna intolerancia. Po užití suspenzie majú pacienti vypiť pohár vody.

Fľašu pretrepte, aby bol prášok voľne sypký, pridajte vodu podľa pokynov, fľašu prevráťte a potraсте. Pred každou dávkou fľašu pretrepte.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

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 sa hlásili 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 osôb. Ak sa vyskytne alergická reakcia, musí sa liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou ukončiť a začať vhodná alternatívna liečba.

Enterokolitída vyvolaná liekom (drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) bola hlásená hlavne u detí dostávajúcich amoxicilín/kyselinu klavulánovú (pozri časť 4.8). DIES je alergická reakcia s hlavným príznakom proťahovaného vracania (1-4 hodiny po podaní lieku) bez alergických kožných

alebo respiračných príznakov. Ďalšie príznaky môžu zahŕňať bolesť brucha, hnačku, hypotenziu alebo leukocytózu s neutrofiliiou. 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.

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 nadmernému rastu 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 Amoksiklavom a je kontraindikáciou akéhokoľvek následného podania amoxicilínu.

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa majú podávať s opatrnosťou 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 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 účinky sú zvyčajne reverzibilné. Účinky na pečeň môžu byť závažné 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 vrátane amoxicilínu a jej závažnosť sa pohybuje od miernej až po život ohrozujúcu (pozri časť 4.8). Preto je dôležité túto diagnózu vziať do úvahy u pacientov, ktorí trpia hnačkou počas podávania akýchkoľvek antibiotík alebo bezprostredne po skončení liečby. Ak sa vyskytne kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík, musí sa liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou 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 nevyhnutná úprava dávky perorálnych antikoagulancií na udržanie požadovaného stupňa antikoagulácie (pozri časti 4.5 a 4.8).

U pacientov so zníženým výdajom moču sa veľmi zriedkavo pozorovala kryštália (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 kryštálie 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 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 v Amoksiklave 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 druhom *Aspergillus* nemajú. Hlásené boli skrížené reakcie medzi polysacharidmi a polyfuranózami 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 s opatrnosťou a potvrdiť inými diagnostickými metódami.

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

Tento liek obsahuje 0,017 mg benzylalkoholu v 5 ml suspenzie (zodpovedajúce 1,5 g prášku). Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie. Zvýšené riziko kvôli akumulácii u malých detí (menej ako 3 roky). Vysoké množstvá sa majú používať s opatrnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, u tehotných alebo dojčiacich žien, kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Tento liek obsahuje menej ako 0,004 mg etanolu (alkohol) v 5 ml suspenzie (zodpovedajúce 1,5 g prášku). Množstvo v 5 ml tohto lieku zodpovedá menej ako 1 ml piva alebo 1 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

Tento liek obsahuje menej ako 0,000017 mg siričitanov v 5 ml suspenzie (zodpovedajúce 1,5 g prášku). Zriedkavo môže vyvolať závažné reakcie z precitlivenosti a bronchospazmus.

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, u ktorých sa začala 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 nevyhnutná úprava dávky perorálnych antikoagulancií (pozri časti 4.4 a 4.8).

Metotrexát

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

Probenecid

Súbežné používanie probenecidu sa neodporúča. Probenecid znižuje renálnu tubulárnu sekréciu amoxicilínu. Súbežné používanie probenecidu môže viesť k zvýšeniu a predĺženému trvaniu hladín amoxicilínu v krvi.

Mofetil-mykofenolát

U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom bolo po začatí podávania perorálneho amoxicilínu a kyseliny klavulanovej hlásené približne 50 % zníženie koncentrácie aktívneho metabolitu, kyseliny mykofenolovej (MPA), nameranej pred podaním ďalšej dávky. Zmena v koncentrácii pred podaním dávky nemusí presne zobrazovať zmeny v celkovej expozícii MPA.

Preto za normálnych okolností nie je potrebná zmena dávky mofetil-mykofenolátu, pokiaľ nie sú prítomné klinické dôkazy dysfunkcie štetu. Počas kombinovanej liečby a krátko po skončení antibiotickej liečby je však potrebné vykonávať starostlivé klinické monitorovanie.

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 klavulanovej u gravidných žien nepreukázali zvýšené riziko vrodených malformácií. V jednej štúdii u žien s predčasnou ruptúrou plodových obalov sa zistilo, že profylaktická liečba amoxicilínom/kyselinou klavulanovou môže súvisieť so zvýšeným rizikom nekrotizujúcej enterokolitídy u novorodencov. Použitiu počas gravidity sa má vyhnúť, pokiaľ to lekár nepovažuje za nevyhnutné.

Dojčenie

Obe látky sa vylučujú do materského mlieka (nie sú známe účinky kyseliny klavulanovej na dojčené dieťa). V dôsledku toho sa u dojčeného dieťaťa môže vyskytnúť hnačka a hubová infekcia slizníc, a preto sa dojčenie možno bude musieť prerušiť. Je potrebné vziať do úvahy možnosť senzibilizácie. Amoxicilín/kyselina klavulanová sa majú používať počas dojčenia až po zhodnotení prínosu/rizika ošetrojúcim 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, závrat, 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 amoxicilínu/kyseliny klavulanovej na trh a sú zoradené podľa tried orgánových systémov podľa MedDRA.

Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov sa použili nasledujúce terminológie.

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 (častotnosť nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

Infekcie a nákazy	
Nadmerný rast necitlivých mikroorganizmov	Neznáme

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Reverzibilná leukopénia (vrátane neutropénie)	Zriedkavé
Trombocytopénia	Zriedkavé
Reverzibilná agranulocytóza	Neznáme
Hemolytická anémia	Neznáme
Predĺženie času krvácania a protrombínového času ¹	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Kounisov syndróm	Neznáme
Poruchy imunitného systému²	
Angioneurotický edém	Neznáme
Anafylaxia	Neznáme
Hypersenzitívna vaskulitída	Neznáme
Poruchy nervového systému	
Závrat	Menej časté
Bolesť hlavy	Menej časté
Reverzibilná hyperaktivita	Neznáme
Kŕče ¹	Neznáme
Aseptická meningitída	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Hnačka	Časté
Nauzea ³	Časté
Vracanie	Časté
Indigestia	Menej časté
Kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík ⁴	Neznáme
Čierny chlpatý jazyk	Neznáme
Zafarbenie zubov ⁵	Neznáme
Enterokolitída vyvolaná liekom	Neznáme
Akútna pankreatitída	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Vzostup hodnôt AST a/alebo ALT ⁶	Menej časté
Hepatitída ⁷	Neznáme
Cholestatická žltáčka ⁷	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva⁸	
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) ¹	Neznáme
Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)	Neznáme
IgA lineárna dermatóza	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	
Intersticiálna nefritída	Neznáme
Kryštalúria (vrátane akútneho poškodenia obličiek) ⁹	Neznáme
¹ Pozri časť 4.4	
² Pozri časti 4.3 a 4.4	
³ Nauzea je častejšie spojená s užívaním vyšších perorálnych dávok. Ak sa objavia gastrointestinálne reakcie, môže ich zmierniť užívanie Amoksiklavu s jedlom.	

⁴ Vrátane pseudomembranóznej kolitídy a hemoragickej kolitídy (pozri časť 4.4)
⁵ U detí bolo veľmi zriedkavo zaznamenané povrchové zafarbenie zubov. Dôkladná ústna hygiena môže pomôcť predísť zafarbeniu zubov, pretože čistenie zubnou kefkou ho zvyčajne odstráni.
⁶ Stredne závažný vzostup hodnôt AST a/alebo ALT sa zaznamenal u pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami, ale význam týchto zistení nie je známy.
⁷ Tieto účinky sa zaznamenali pri užívaní iných penicilínov a cefalosporínov (pozri časť 4.4).
⁸ Ak sa vyskytne hypersenzitívna dermatitída, musí sa liečba ukončiť (pozri časť 4.4).
⁹ 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 viedla v niektorých prípadoch 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 katetri, 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) biosyntetickej dráhy bakteriálneho peptidoglykán, ktorý je integrálnou štruktúrnou zložkou bakteriálnej bunkovej steny. Inhibícia syntézy peptidoglykánu vedie k oslabeniu bunkovej steny, po ktorom zvyčajne dochádza k lýze a smrti bunky.

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

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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 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 sú stanovené Európskou komisiou pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Mikroorganizmus	Hraničné hodnoty citlivosti ($\mu\text{g/ml}$)		
	Citlivé	Intermediárne citlivé	Rezistentné
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁴	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1-2	> 2

¹ Hlásené hodnoty sa týkajú koncentrácií amoxicilínu. Pre účely testovania citlivosti je koncentrácia kyseliny klavulánovej pevne stanovená na 2 mg/l.
² Hlásené hodnoty sa týkajú koncentrácií oxacilínu.
³ Hraničné hodnoty v tabuľke vychádzajú z hraničných hodnôt ampicilínu.
⁴ Hraničné hodnoty v tabuľke vychádzajú z hraničných hodnôt benzylpenicilínu.

Prevalencia rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo líšiť a je potrebné získať lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe závažných 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.

Obvykle citlivé druhy
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín) [†] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> a iné betahemolytické streptokoky
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i>
Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Prirodzene rezistentné mikroorganizmy
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Legionella pneumophila</i>

<u>Iné mikroorganizmy</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[‡] Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na amoxicilín/kyselinu klavulánovú. ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> , ktorý je rezistentný na penicilín, sa môže liečiť touto formou amoxicilínu/kyseliny klavulánovej len v schválených indikáciách (pozri časť 4.1). ² Kmene so zníženou citlivosťou boli v niektorých krajinách EÚ hlásené s frekvenciou vyššou ako 10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Amoxicilín a kyselina klavulánová sú pri fyziologickom pH plne rozpustné vo vodnom roztoku. Po perorálnej ceste podávania sa obe zložky rýchlo a dobre absorbujú. 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 priemerné (\pm SD) hodnoty farmakokinetických parametrov pri podávaní dávky 45 mg/3,2 mg/kg amoxicilínu/kyseliny klavulánovej každých 12 hodín pediatrickým pacientom.

Priemerné (\pm SD) hodnoty farmakokinetických parametrov				
Podané liečivo (liečivá)	C_{max}	t_{max} *	AUC _(0-24 h)	$t_{1/2}$
	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoxicilín				
AMX/CA 45 mg/kg AMX a 3,2 mg/kg CA každých 12 hodín	15,7 \pm 7,7	2,0 (1,0 - 4,0)	59,8 \pm 20,0	1,4 \pm 0,35
Kyselina klavulánová				
AMX/CA 45 mg/kg AMX a 3,2 mg/kg CA každých 12 hodín	1,7 \pm 0,9	1,1 (1,0 - 4,0)	4,0 \pm 1,9	1,1 \pm 0,29
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

Približne 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 žlčníku, abdominálnom tkanive, koži, tukovom a svalovom tkanive, synoviálnej a peritoneálnej tekutine, žlči 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 väčšina 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 % začiatočnej dávky. Kyselina klavulánová sa u človeka intenzívne metabolizuje a vylučuje sa močom a stolicou a vo forme oxidu uhličitého vo vydychovanom vzduchu.

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 amoxicilínu/kyseliny klavulánovej 250 mg/125 mg alebo 500 mg/125 mg 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 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 s opatrnosťou a v pravidelných intervaloch sa má sledovať funkcia pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe 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 a vracanie a zafarbený jazyk.

Štúdie karcinogenity sa s kombináciou amoxicilín/kyselina klavulánová ani s jednotlivými liečivami neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina citrónová
citrónan sodný
mikrokryštalická celulóza
karmelóza, sodná soľ
xantánová guma
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
oxid kremičitý
malinová príchuť (obsahujúca umelú arómu, škrobový maltodextrín, propylénglykol, glyceroltriacetát, benzylalkohol, etanol a sodík)
pomarančová príchuť (obsahujúca prírodnú a umelú arómu, škrobový maltodextrín, kukuričný škrob, sodík a siričitany)
karamelová príchuť (obsahujúca umelú arómu, škrobový maltodextrín, trietyl-citrát, etanol a sodík)
sacharín, sodná soľ (E954)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Suchý prášok: 2 roky

Rekonštituovaná suspenzia: 10 dní

Rekonštituovaná suspenzia sa má uchovávať v chladničke (2°C - 8°C) a použiť v priebehu 10 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z jantárového skla (typ III) s objemom 100 alebo 180 ml uzavreté polypropylénovým uzáverom so závitom s tesniacou membránou alebo polypropylénovým/polyetylénovým detským bezpečnostným uzáverom so závitom a tesniacou membránou a balené s dávkovacou striekačkou s polypropylénovým telom a polyetylénovým piestom a adaptérom na fľašu. Celkový rozsah dávkovacej striekačky je 0,5 až 5 ml. Každá čierna značka predstavuje 0,1 ml.

1 fľaša so 17,7 g prášku (na prípravu 50 ml suspenzie)

1 fľaša s 33,8 g prášku (na prípravu 100 ml suspenzie)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred použitím skontrolujte, či je plomba uzáveru neporušená. Poklopte po fľaši, aby bol prášok voľne sypký. Pridajte približne 2/3 celkového množstva vody na rekonštitúciu (pozri tabuľku nižšie) a dôkladne pretrepte, aby sa prášok rozpustil. Pridajte zvyšok vody a opäť dôkladne pretrepte. Alternatívna rekonštitúcia: Poklopte po fľaši, aby bol prášok voľne sypký. Doplňte do fľaše vodu až tesne pod rysku na štítku fľaše. Vráťte uzáver späť na fľašu, fľašu prevráťte a dôkladne ňou potraсте. Následne pridajte do fľaše vodu presne po rysku. Vráťte uzáver opäť na fľašu, fľašu prevráťte a dôkladne ňou potraсте. Po rekonštitúcii má liek vzhľad takmer bielej až svetložltej homogénnej suspenzie.

Sila	Objem vody, ktorý sa má pridať na rekonštitúciu lieku (ml)	Finálny objem rekonštituovanej perorálnej suspenzie (ml)
600 mg/42,9 mg/5 ml	46	50
600 mg/42,9 mg/5 ml	88	100

Pred každou dávkou fľašu dobre pretrepte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0021/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. februára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2023