

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Amoxicilín/Kyselina klavulánová AptaPharma 1 000 mg/200 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ amoxicilínu, ktorá zodpovedá 1 000 mg amoxicilínu a klavulan draselný, ktorý zodpovedá 200 mg kyseliny klavulánovej.

1 ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 50 mg amoxicilínu a 10 mg kyseliny klavulánovej.

Pomocné látky so známym účinkom

Sodík 62,9 mg (2,7 mmol) v injekčnej liekovke.

Draslík 39,1 mg (1,0 mmol) v injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Biely až takmer biely sterilný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Amoxicilín/Kyselina klavulánová AptaPharma je indikovaný na liečbu nasledovných infekcií u dospelých a detí (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1):

- Závažné infekcie ucha, nosa a hrdla (akými sú mastoiditída, peritonzilárne infekcie, epiglotitída a sinusitída, ak sú sprevádzané závažnými systémovými prejavmi a príznakmi)
- Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovaná)
- Pneumónia získaná v komunite
- Cystitída
- Pyelonefritída
- Infekcie kože a mäkkých tkanív, najmä celulitída, pohryznutie zvierat'om, ťažký dentálny absces so šíriacou sa celulitídou
- Infekcie kostí a kĺbov, najmä osteomyelitída
- Intraabdominálne infekcie
- Infekcie ženských pohlavných orgánov.

Profylaxia infekcií spojených s rozsiahlymi chirurgickými výkonmi u dospelých, akými sú chirurgické výkony týkajúce sa:

- gastrointestinálneho traktu
- panvovej dutiny
- hlavy a krku
- žlčových ciest.

Je potrebné zvážiť oficiálne usmernenia o vhodnom používaní antibakteriálnych liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávky sú v celom dokumente vyjadrené vo vzťahu k obsahu amoxicilínu/kyseliny klavulánovej, ak dávky nie sú uvedené ako jednotlivé zložky.

Pri výbere dávky Amoxicilínu/Kyseliny klavulánovej AptaPharma na liečbu jednotlivých infekcií sa majú vziať do úvahy:

- predpokladané patogény a ich pravdepodobná citlivosť na antibakteriálne liečivá (pozri časť 4.4)
- závažnosť a miesto infekcie
- vek, telesná hmotnosť a renálna funkcia pacienta, ako je uvedené nižšie.

Ak je to nevyhnutné, má sa zvážiť použitie inej liekovej formy kombinácie amoxicilínu/kyseliny klavulánovej (napr. takej, ktorá poskytuje vyššie dávky amoxicilínu a/alebo iný pomer amoxicilínu ku kyseline klavulánovej) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Amoxicilín/Kyselina klavulánová AptaPharma prášok na injekčný/infúzny roztok poskytuje celkovú dennú dávku 3 000 mg amoxicilínu a 600 mg kyseliny klavulánovej, keď sa podáva tak, ako je odporúčané nižšie. Ak sa zváži použitie vyššej dennej dávky amoxicilínu, odporúča sa zvoliť alternatívnu intravenóznú liekovú formu kombinácie amoxicilínu/kyseliny klavulánovej, aby sa predišlo podávaniu zbytočne vysokých denných dávok kyseliny klavulánovej.

Dĺžka liečby sa má stanoviť na základe odpovede pacienta. Niektoré infekcie (napr. osteomyelitída) si vyžadujú dlhšie obdobie liečby. Liečba sa nemá predlžovať po 14 dňoch bez jej prehodnotenia (pozri časť 4.4 o predĺženej liečbe).

Do úvahy sa majú vziať lokálne smernice o náležitej frekvencii podávania amoxicilínu/kyseliny klavulánovej.

Dospelí a deti s telesnou hmotnosťou \geq 40 kg

Na liečbu infekcií uvedených v časti 4.1: 1 000 mg/200 mg každých 8 hodín.

Profylaxia pri chirurgických výkonoch	<p>Pri výkonoch trvajúcich kratšie ako 1 hodinu je odporúčaná dávka amoxicilínu/kyseliny klavulánovej 1 000 mg/200 mg až 2 000 mg/200 mg podávaných pri navodení anestézie. Dávku 2 000 mg/200 mg možno dosiahnuť použitím alternatívnej intravenóznej liekovej formy kombinácie amoxicilínu/kyseliny klavulánovej.</p> <p>Pri výkonoch trvajúcich dlhšie ako 1 hodinu je odporúčaná dávka amoxicilínu/kyseliny klavulánovej 1 000 mg/200 mg až 2 000 mg/200 mg podávaných pri navodení anestézie, pričom v priebehu 24 hodín možno podať až 3 dávky po 1 000 mg/200 mg.</p> <p>Ak sa pri operácii zistia jasné klinické prejavy infekcie, v pooperačnom období je treba začať obvyklú intravenóznou alebo perorálnu liečbu.</p>
---------------------------------------	--

Deti s telesnou hmotnosťou < 40 kg

Odporúčané dávky:

- Deti vo veku 3 mesiace a staršie: 25 mg/5 mg na kg každých 8 hodín.
- Deti mladšie ako 3 mesiace alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 4 kg: 25 mg/5 mg na kg každých 12 hodín.

Starší ľudia

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky vychádza z maximálneho odporúčaného množstva amoxicilínu.

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

Dospelí a deti s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg

CrCl: 10 - 30 ml/min	Začiatková dávka 1 000 mg/200 mg a potom 500 mg/100 mg podávaných dvakrát denne.
CrCl < 10 ml/min	Začiatková dávka 1 000 mg/200 mg a potom 500 mg/100 mg podávaných každých 24 hodín.
Hemodialýza	Začiatková dávka 1 000 mg/200 mg a následne sa podáva 500 mg/100 mg každých 24 hodín, plus dávka 500 mg/100 mg na konci dialýzy (keďže koncentrácie amoxicilínu aj kyseliny klavulanovej v sére sú znížené).

Deti s telesnou hmotnosťou < 40 kg

CrCl: 10 – 30 ml/min	25 mg/5 mg na kg podávaných každých 12 hodín.
CrCl < 10 ml/min	25 mg/5 mg na kg podávaných každých 24 hodín.
Hemodialýza	25 mg/5 mg na kg podávaných každých 24 hodín, plus dávka 12,5 mg/2,5 mg na kg na konci dialýzy (keďže koncentrácie amoxicilínu aj kyseliny klavulanovej v sére sú znížené).

Porucha funkcie pečene

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

Spôsob podávania

Amoxicilín/Kyselina klavulanová AptaPharma je určený na intravenózne použitie.

Amoxicilín/Kyselina klavulanová AptaPharma sa môže podávať buď pomalou intravenóznou injekciou počas 3 až 4 minút priamo do žily alebo do katétra alebo infúziou trvajúcou 30 až 40 minút. Amoxicilín/Kyselina klavulanová AptaPharma nie je vhodný na intramuskulárne podanie.

Deťom mladším ako 3 mesiace sa Amoxicilín/Kyselina klavulanová AptaPharma má podávať iba vo forme infúzie.

Liečba Amoxicilínom/Kyselinou klavulanovou AptaPharma sa môže začať intravenózne a pokračovať s vhodnou perorálnou liekovou formou, ak sa to považuje za vhodné pre individuálneho pacienta.

Pokyny na rekonštitúciu a zriedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá, na ktorokoľvek iné penicilíny alebo na ktorokoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Náhla závažná reakcia z precitlivenosti (napr. anafylaxia) na iné betalaktámové liečivo (napr. cefalosporín, karbapeném alebo monobaktám) v anamnéze.

Žltacka/porucha funkcie pečene spôsobené amoxicilínom/kyselinou klavulánovou v anamnéze (pozri časť 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby amoxicilínom/kyselinou klavulánovou je potrebné dôkladne prešetriť predchádzajúce reakcie z precitlivenosti na penicilíny, cefalosporíny alebo iné betalaktámy (pozri časti 4.3. a 4.8).

U pacientov liečených penicilínom sa hlásili závažné a občas 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 s väčšou pravdepodobnosťou vyskytujú u jedincov s anamnézou precitlivenosti na penicilín a atopických jedincov. Ak sa objaví alergická reakcia, liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa musí prerušiť a začať vhodná alternatívna liečba.

Enterokolitída vyvolaná liekom (drug-induced enterocolitis syndome, DIES) bola hlásená hlavne u detí dostávajúcich amoxicilín/kyselinu klavulanovú (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 neutrofiliou. Vyskytli sa závažné prípady vrátane progresie do šoku.

V prípade, že sa dokáže, že infekciu vyvolal mikroorganizmus citlivý na amoxicilín, má sa zväziť prechod na liečbu amoxicilínom v súlade s oficiálnym usmernením.

Táto lieková forma Amoxicilínu/Kyseliny klavulánovej AptaPharma nie je vhodná v prípade vysokého rizika, že predpokladané patogény sú rezistentné proti betalaktámom, ktorých citlivosť na betalaktamázy nie je sprostredkovaná inhibíciou kyseliny klavulánovej. Keďže nie sú k dispozícii špecifické údaje pre $T > MIC$ a údaje pre porovnateľné perorálne liekové formy sú hraničné, táto lieková forma (bez ďalšieho amoxicilínu) nemusí byť vhodná na liečbu *S. pneumoniae* rezistentného na penicilín.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u tých, ktorí dostávajú vysoké dávky sa môžu vyskytnúť kŕče (pozri časť 4.8).

Podávaniu kombinácie amoxicilín/kyselina klavulánová sa má vyhnúť v prípade podozrenia na infekčnú mononukleózu z dôvodu výskytu morbiliformnej vyrážky spojenej s týmto ochorením po použití amoxicilínu.

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

Predĺžené použitie môže niekedy viesť k nadmernému rastu necitlivých mikroorganizmov.

Výskyt horúčkovitého generalizovaného erytému spojeného s pustulou môže byť na začiatku liečby symptómom akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytne, liečba Amoxicilínom/Kyselinou klavulánovou AptaPharma sa musí prerušiť a následné podanie amoxicilínu je kontraindikované.

U pacientov s potvrdenou poruchou funkcie pečene sa má amoxicilín/kyselina klavulánová podávať s opatnosťou (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.8).

Hepatické udalosti sa hlásili najmä u mužov a starších pacientov a môžu byť spojené s predĺženou liečbou. Tieto udalosti boli veľmi zriedkavo hlásené u detí. Vo všetkých skupinách pacientov sa prejavy a symptómy zvyčajne objavia počas alebo krátko po liečbe ale v niektorých prípadoch sa neobjavia ani po niekoľkých týždňoch od ukončenia liečby a zvyčajne sú reverzibilné. Hepatické udalosti môžu byť závažné a za veľmi zriedkavých okolností smrteľné. Takmer vždy sa vyskytli u pacientov so závažným základným ochorením alebo súbežnou liečbou, o ktorej je známe, že má potenciálne účinky na pečeň (pozri časť 4.8).

Kolitída spojená s antibiotikami sa hlásila pri takmer všetkých antibakteriálnych liečivách vrátane amoxicilínu a rozpätie závažnosti je od miernej až po život ohrozujúcu (pozri časť 4.8). Z tohto dôvodu je dôležité uvažovať o tejto diagnóze u pacientov, ktorí majú hnačku počas alebo po podaní akéhokoľvek antibiotika. Ak sa kolitída spojená s antibiotikami objaví, liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa má okamžite ukončiť a po konzultácii začne lekár vhodnú terapiu. Antiperistaltiká sú v tejto situácii kontraindikované.

Pri dlhodobej liečbe sa odporúča pravidelné sledovanie funkcií orgánových systémov vrátane renálnej, hepatickej a hematopoetickej.

U pacientov užívajúcich amoxicilín/kyselinu klavulánovú sa zriedkavo hlásilo predĺženie protrombínového času. Ak sa súbežne používajú antikoagulantia, pacienta je potrebné primerane sledovať. Môže byť potrebná úprava dávky perorálneho antikoagulantia na udržanie požadovaného stupňa antikoagulácie (pozri časť 4.5 a 4.8).

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

U pacientov so zníženou tvorbou moču bola veľmi zriedkavo pozorovaná kryštalúria (vrátane akútneho poškodenia obličiek), najmä pri parenterálnej liečbe. Počas podávania vysokých dávok amoxicilínu sa odporúča udržiavať adekvátny príjem tekutín a dostatočnú tvorbu moču, aby sa znížila možnosť vzniku kryštalúrie spôsobenej amoxicilínom. U pacientov s katétrom močového mechúra je potrebné pravidelne kontrolovať priechodnosť (pozri časť 4.8 a 4.9).

Počas liečby amoxicilínom sa majú použiť enzymatické metódy glukózoxydázy pri testovaní prítomnosti glukózy v moči, pretože použitie neenzymatických metód môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom.

Prítomnosť kyseliny klavulánovej v lieku Amoxicilín/Kyselina klavulánová AptaPharma môže viesť k nešpecifickej väzbe IgG a albumínu na membránu červených krviniek čo vedie k falošne pozitívnym výsledkom v Coombsovom teste.

U pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou, u ktorých sa nedokázala infekcia spôsobená kmeňom *Aspergillus* sa však hlásili pozitívne výsledky testov pri použití Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testov. Pri použití týchto testov sa hlásili aj skrížené reakcie s non-*Aspergillus* polysacharidmi a polyfuranózy. Z tohto dôvodu sa majú pozitívne výsledky testov u pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou interpretovať obozretne a majú byť potvrdené inými diagnostickými metódami.

Tento liek obsahuje 62,9 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 3,1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek obsahuje 39,1 mg (1 mmol) draslíka v injekčnej liekovke. Musí sa vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulanciá

Perorálne antikoagulanciá a penicilínové antibiotiká sa v praxi široko používali bez hlásenia akýchkoľvek interakcií. Literárne zdroje však uvádzajú prípady zvýšeného medzinárodného normalizovaného pomeru u pacientov s udržiavacou liečbou acenokumarolom alebo warfarínom a predpísanou liečbou amoxicilínom. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, protrombínový čas alebo medzinárodný normalizovaný pomer sa má starostlivo sledovať s možnosťou prídania amoxicilínu alebo ukončenia liečby amoxicilínom. Navyše, môže byť potrebná úprava dávky perorálnych antikoagulancií (pozri časti 4.4 a 4.8).

Metotrexát

Penicilíny môžu znižovať exkréciu metotrexátu, čo vedie k možnému zvýšeniu toxicity.

Probenecid

Súbežné podávanie probenecidu sa neodporúča. Probenecid znižuje renálnu tubulárnu sekréciu amoxicilínu. Súbežná liečba probenecidom môže viesť k zvýšeniu a predĺženiu hladín amoxicilínu v krvi, ale nie kyseliny klavulánovej.

Mofetil-mykofenolát

Po začatí liečby perorálnym amoxicilínom a kyselinou klavulánovou sa pred podaním dávky mofetil-mykofenolátu u pacientov hlásila znížená koncentrácia aktívneho metabolitu kyseliny mykofenolovej (MPA) približne o 50 %. Zmena v hladine pred podaním dávky nemusí predstavovať zmeny v celkovom vystavení sa MPA. Preto pokiaľ neexistuje klinický dôkaz o poruche funkcie transplantátu, nemusí byť nutná zmena v dávke mofetil-mykofenolátu. Napriek tomu je treba počas používania tejto kombinácie a krátko po ukončení antibiotickej liečby vykonať starostlivý klinický monitoring.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Obmedzené údaje o použití amoxicilínu/kyseliny klavulánovej počas gravidity u ľudí nepreukazujú zvýšené riziko kongenitálnych malformácií. V štúdií so ženami, ktoré rodili predčasne, sa hlásila predčasná ruptúra fetálnej membrány, pretože profylaktická liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa môže spájať so zvýšeným rizikom nekrotizujúcej enterokolitídy u novorodencov. Počas gravidity sa treba použitiu vyhnúť, pokiaľ to lekár nepovažuje za nevyhnutné.

Dojčenie

Obe liečivá sa vylučujú do materského mlieka (účinky kyseliny klavulánovej na dojčené dieťa nie sú známe). U dojčených detí sa môže objaviť hnačka a fungálna infekcia slizníc a v takom prípade sa dojčenie musí ukončiť. Má sa zvažovať možná senzibilizácia. Amoxicilín/kyselina klavulánová sa má použiť počas dojčenia len po prehodnotení pomeru 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 hlásenými nežiaducimi reakciami na liek (ADR, adverse drug reactions) sú hnačka, nauzea a vracanie.

ADR z klinických štúdií a po uvedení lieku na trh, rozdelené podľa MedDRA klasifikácie tried orgánových systémov, sú uvedené nižšie.

Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov sa použila nasledovná terminológia: 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>	
Kandidóza kože a slizníc	Časté
Premnoženie 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 ¹	Neznáme
<u>Poruchy imunitného systému¹⁰</u>	
Angioneurotický edém	Neznáme
Anafylaxia	Neznáme
Syndróm podobný sérovej chorobe	Neznáme
Hypersenzitívna vaskulitída	Neznáme
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Závrat	Menej časté
Bolesť hlavy	Menej časté
Konvulzie ²	Neznáme
Aseptická meningitída	Neznáme
<u>Poruchy ciev</u>	
Tromboflebitída ³	Zriedkavé
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	
Hnačka	Časté
Nauzea	Menej časté
Vracanie	Menej časté
Porucha trávenia	Menej časté
Kolitída spojená s antibiotikami ⁴	Neznáme
Enterokolitída vyvolaná liekom	Neznáme
Akútna pankreatitída	Neznáme
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>	
Nárast hodnôt AST a/alebo ALT ⁵	Menej časté
Hepatitída ⁶	Neznáme
Cholestatická žltáčka ⁶	Neznáme
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva⁷</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 exantematózna pustulóza (AGEP) ⁹	Neznáme
Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS, Drug	Neznáme

reaction with eosinophilia and systemic symptoms)	
IgA lineárna dermatóza	Neznáme
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>	
Intersticiálna nefritída	Neznáme
Kryštalúria ⁸ (vrátane akútneho poškodenia obličiek)	Neznáme
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>	
Kounisov syndróm	Neznáme
¹ Pozri časť 4.4 ² Pozri časť 4.4 ³ V mieste podania injekcie ⁴ Vrátať pseudomembranóznej kolitídy a hemoragickej kolitídy (pozri časť 4.4) ⁵ Mierny nárast AST a/alebo ALT sa zaznamenal u pacientov liečených betalaktamovými antibiotikami, ale významnosť týchto nálezov nie je známa. ⁶ Tieto udalosti sa zaznamenali pri iných penicilínoch a cefalosporínoch (pozri časť 4.4) ⁷ Ak sa objaví hypersenzitívna dermatitída, liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.4). ⁸ Pozri časť 4.9 ⁹ Pozri časť 4.4 ¹⁰ Pozri časti 4.3 a 4.4	

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

Gastrointestinálne symptómy a poruchy rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu byť zjavné. Pozorovala sa kryštalúria spôsobená amoxicilínom, v niektorých prípadoch vedúca k renálnemu zlyhaniu (pozri časť 4.4).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u tých, ktorí užívajú vysoké dávky sa môžu vyskytnúť konvulzie.

Bolo hlásené, že amoxicilín precipituje v katétri močového mechúra, najmä po intravenóznom podaní vysokých dávok. Je potrebné pravidelne kontrolovať priechodnosť (pozri časť 4.4).

Liečba predávkovania

Gastrointestinálne symptómy sa majú liečiť symptomaticky, so zreteľom na rovnováhu tekutín/elektrolytov.

Amoxicilín/kyselina klavulanová sa dá odstrániť z cirkulácie hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kombinácie penicilínov vrátane inhibítorov betalaktamáz, ATC kód: J01CR02

Mechanizmus účinku

Amoxicilín je semisyntetický penicilín (betalaktamové antibiotikum), ktorý inhibuje jeden alebo viac enzýmov (často označované ako proteíny viažuce penicilín, PBP) pri biosyntéze bakteriálneho

peptidoglykán, ktorý je integrálnou štruktúrnou zložkou bunkovej steny baktérie. Inhibícia syntézy peptidoglykánu vedie k oslabeniu bunkovej steny, čo zvyčajne spôsobí lýzu a smrť bunky.

Amoxicilín podlieha degradácii betalaktamázami produkovanými rezistentnou baktériou, a preto spektrum aktivity amoxicilínu samotného nezahŕňa mikroorganizmy, ktoré produkujú tieto enzýmy.

Kyselina klavulánová je betalaktamové antibiotikum štruktúrou podobné penicilínom. Inaktivuje niektoré enzýmy betalaktamázy, čím chráni amoxicilín pred inaktíváciou. Kyselina klavulánová nemá samostatne klinicky použiteľný antibakteriálny účinok.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Čas nad minimálnou inhibičnou koncentráciou ($T > MIC$) sa považuje za hlavný determinant účinnosti amoxicilínu.

Mechanizmus rezistencie

Existujú dva hlavné mechanizmy rezistencie na amoxicilín/kyselinu klavulánovú:

- inaktívacia bakteriálnymi betalaktamázami, ktoré nie sú inhibované kyselinou klavulánovou, vrátane triedy B, C a D.
- zmena PBP, ktoré redukujú afinitu antibakteriálnej látky k cieľovému miestu.

Nepriepustnosť baktérií alebo mechanizmy efluxnej pumpy môžu spôsobiť alebo prispieť k bakteriálnej rezistencii, najmä gramnegatívnych baktérií.

Hraničné hodnoty

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

Mikroorganizmus	Hraničné hodnoty citlivosti (µg/ml)		
	Citlivé	Stredne citlivé	Rezistentné
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koaguláza negatívne 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
Enterobaktérie ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegatívne anaeróby ¹	≤ 4	8	> 8
Grampozitívne anaeróby ¹	≤ 4	8	> 8
Hraničné hodnoty nezávislé od bakteriálnych druhov ¹	≤ 2	4-8	> 8

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 Hraničná hodnota rezistencie $R > 8$ mg/l zaisťuje, že všetky izoláty s mechanizmom rezistencie sú hlásené ako rezistentné.

⁵ 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 závažných infekcií. V prípade potreby sa má

vyhľadať rada odborníka, keď je lokálna prevencia rezistencie taká, že užitočnosť liečiva je minimálne pri niektorých typoch infekcie sporná.

Obvykle citlivé druhy

Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (citlivé na meticilín) ‡

Koaguláza negatívne stafylokoky (citlivé na meticilín)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes a iné betahemolytické streptokoky

skupina *Streptococcus viridans*

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

Actinobacillus actinomycetemcomitans

Capnocytophaga sp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae[§]

Pasteurella multocida

Anaeróbne mikroorganizmy

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella sp.

Druhy, pre ktoré môže byť problémom získaná rezistencia

Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy

Enterococcus faecium[§]

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Inherentne citlivé mikroorganizmy

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia sp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Iné mikroorganizmy

Chlamydia trachomatis

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

§ Prirodzená intermediárna citlivosť bez prítomnosti získaného mechanizmu rezistencie.

£ Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na amoxicilín/kyselinu klavulánovú.

§ Všetky kmene rezistentné na amoxicilín, ktorých rezistencia nie je sprostredkovaná betalaktamázami, sú rezistentné na amoxicilín/kyselinu klavulánovú.

¹ *Streptococcus pneumoniae*, ktorý je rezistentný na penicilín, sa nemá liečiť touto liekovou formou amoxicilínu/kyseliny klavulánovej (pozri časti 4.2 a 4.4).

² Kmene so zníženou citlivosťou boli hlásené v niektorých krajinách EÚ s frekvenciou vyššou ako 10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnostiAbsorpcia

Výsledky farmakokinetických štúdií, v ktorých sa amoxicilín/kyselina klavulánová (500 mg/100 mg alebo 1 000 mg/200 mg) podávali vo forme intravenózne bolusovej injekcie skupinám zdravých dobrovoľníkov, sú uvedené nižšie.

Stredné (\pm SD) farmakokinetické parametre					
<i>Intravenózna bolusová injekcia</i>					
Podaná dávka	Dávka	Priemerná maximálna koncentrácia v sére ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (h.mg/l)	Množstvo zistené v moči (%; 0 až 6 hodín)
Amoxicilín					
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1 000 mg/200 mg	1 000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Kyselina klavulánová					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1 000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoxicilín, CA – kyselina klavulánová					

Distribúcia

Približne 25 % celkovej dávky kyseliny klavulánovej v plazme a 18 % celkovej dávky amoxicilínu v plazme sa viaže na bielkoviny. Zdanlivý distribučný objem je približne 0,3-0,4 l/kg pre amoxicilín a približne 0,2 l/kg pre kyselinu klavulánovú.

Po intravenóznom podaní sa amoxicilín a kyselina klavulánová zistili v žlčníku, abdominálnom tkanive, koži, tuku, svalových tkanivách, synoviálnej a peritoneálnej tekutine, žlči a hnise. Amoxicilín sa neadekvátne distribuuje do cerebrospinálnej tekutiny.

Štúdie na zvieratách nepreukázali signifikantnú retenciu žiadneho metabolitu do tkanív. Amoxicilín, tak ako väčšina penicilínov, môže byť detegovaný v materskom mlieku. Stopové množstvo kyseliny klavulánovej môže byť tiež detegované v materskom mlieku (pozri časť 4.6).

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

Biotransformácia

Amoxicilín sa čiastočne vylučuje močom ako neaktívna kyselina penicilínová v množstve ekvivalentnom 10 - 25 % pôvodnej dávky. Kyselina klavulánová sa rozsiahle metabolizuje u ľudí a eliminuje močom a stolicou a vydychnutým vzduchom ako oxid uhličitý.

Eliminácia

Hlavnou cestou eliminácie amoxicilínu sú obličky, zatiaľ čo kyselina klavulánová sa vylučuje renálnym aj nerenálnym mechanizmom.

Priemerný polčas eliminácie amoxicilínu/kyseliny klavulánovej je približne jedna hodina a priemerný celkový klírens je približne 25 l/h u zdravých jedincov. Približne 60 až 70 % amoxicilínu a približne 40 až 65 % kyseliny klavulánovej sa eliminuje v nezmenenej forme močom v priebehu prvých 6 hodín po podaní jednorazovej dávky amoxicilínu/kyseliny klavulánovej 500 mg/100 mg alebo 1 000 mg/200 mg ako bolusovej intravenózneho injekcie. Rôzne štúdie preukázali, že močom sa vylúči 50-85 % amoxicilínu a 27-60 % kyseliny klavulánovej v priebehu 24 hodín. V prípade kyseliny klavulánovej sa najväčšie množstvo liečiva vylúči počas prvých 2 hodín po podaní.

Súbežné použitie probenecidu spomalí vylučovanie amoxicilínu, ale neovplyvní renálnu exkréciu kyseliny klavulánovej (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.

Porucha funkcie obličiek

Celkový sérový klírens amoxicilínu/kyseliny klavulánovej klesá proporcionálne znižujúcej sa renálnej funkcii. Pokles klírnsu je výraznejší pri amoxicilíne ako pri kyseline klavulánovej, pretože vyšší podiel amoxicilínu sa vylučuje obličkami. Dávky pri poruche funkcie obličiek preto musia zabrániť nadmernej kumulácii amoxicilínu, pričom sa musia zachovať adekvátne hladiny kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebné zvoliť dávku s opatnosťou a funkciu pečene pravidelne sledovať.

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 uskutočnené na psoch preukázali podráždenie žalúdka a vracanie a zafarbenie jazyka.

Štúdie karcinogenity s amoxicilínom/kyselinou klavulánovou alebo jednotlivými zložkami sa nevykonali.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Amoxicilín/Kyselina klavulánová AptaPharma sa nesmie miešať s krvnými derivátmi, inými proteínovými tekutinami, ako sú proteínové hydrolyzáty alebo s intravenóznymi lipidovými emulziami. Ak je Amoxicilín/Kyselina klavulánová AptaPharma predpísaný súbežne s aminoglykozidmi, antibiotiká sa nesmú miešať v jednej injekčnej striekačke, v obale pre intravenózne tekutiny alebo v dodávaných súpravách, pretože za týchto podmienok by mohlo dôjsť k strate účinnosti aminoglykozidov.

Roztoky Amoxicilínu/Kyseliny klavulánovej AptaPharma sa nesmú miešať s infúziami s obsahom glukózy, dextransu alebo hydrogenuhličitanu.

6.3 Čas použiteľnosti

Prášok v injekčnej liekovke.

3 roky

Rekonštituované injekčné liekovky (na intravenóznou injekciu alebo pred zriedením na infúziu)

Rekonštituovaný roztok (1 injekčná liekovka s 20 ml vody na injekcie Ph. Eur.) sa má použiť do 20 minút alebo zriediť okamžite.

Zriedený na intravenóznou infúziu

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná na 2-3 hodiny pri 25 °C alebo 6 hodín pri 5 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný a zriedený roztok (1 rekonštituovaná injekčná liekovka v minimálnom objeme 100 ml infúzneho roztoku) použiť okamžite.

Intravenózne infúzie amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sa môžu podať v rôznych intravenózných roztokoch. Uspokojivé koncentrácie antibiotika sa udržiavajú pri 5 °C a pri izbovej teplote (25 °C) v odporúčaných objemoch v nasledovných infúzných roztokoch. Ak sa rekonštituuju a udržiavajú pri izbovej teplote (25 °C), podávanie infúzií sa má ukončiť v priebehu časov uvedených v tabuľke nižšie.

<u>Intravenózna infúzia</u>	<u>Obdobie stability pri 25 °C</u>
Voda na injekcie Ph. Eur.	3 hodiny
0,9 % (9 mg/ml) infúzny roztok chloridu sodného	3 hodiny
Injekčný roztok chloridu sodného 1959 (Ringerov roztok)	2 hodiny
Intravenózna infúzia mliečnanu sodného (Ringer-mliečnan: Hartmannov roztok)	2 hodiny
0,3 % w/v (3 mg/ml) infúzny roztok chloridu draselného a 0,9 % w/v (9 mg/ml) infúzny roztok chloridu sodného	2 hodiny

Na uchovávanie pri 5 °C sa môžu rekonštituované roztoky Amoxicilínu/Kyseliny klavulánovej AptaPharma pridať do vopred vychladených infúzných vakov obsahujúcich buď vodu na injekcie Ph. Eur. alebo 0,9 % w/v roztok chloridu sodného BP, ktoré sa môžu uchovávať až do 6 hodín. Potom sa má infúzia podať okamžite po dosiahnutí izbovej teploty.

Stabilita roztokov Amoxicilínu/Kyseliny klavulanovej AptaPharma závisí od koncentrácie. V prípade, že je potrebné použiť koncentrovanejšie roztoky, je potrebné zodpovedajúcim spôsobom upraviť obdobie stability.

Amoxicilín/Kyselina klavulanová AptaPharma je menej stabilný v infúziách obsahujúcich glukózu, dextrán alebo hydrogenuhličitan. Rekonštituované roztoky amoxicilínu/kyseliny klavulanovej sa môžu podávať pomocou katétra počas obdobia 3 až 4 minút.

Všetok zvyšný roztok antibiotika sa musí zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml injekčné liekovky z číreho skla (sklo typu II) s červenou chlórbutylovou gumovou zátkou typu I a hliníkovým viečkom s fialovým polypropylénovým krytom.

Balenia po 1, 10 a 100 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte.

Rekonštitúcia/zriedenie sa musí vykonať za aseptických podmienok. Pred podaním je potrebné roztok vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné častice alebo či nedošlo k zmene farby. Roztok sa má použiť, iba ak je číry a bez častíc.

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

Príprava roztokov na intravenóznou injekciu

Voda na injekcie Ph. Eur. je normálne rozpúšťadlo. Amoxicilín/Kyselina klavulanová AptaPharma 1 000 mg/200 mg sa má rozpustiť v 20 ml rozpúšťadla. Takto sa získa približne 20,9 ml roztoku na jednorazové použitie. Počas rekonštitúcie sa môže alebo nemusí vytvoriť prechodné ružové sfarbenie. Rekonštituované roztoky sú zvyčajne bezfarebné až žltej farby.

Amoxicilín/Kyselina klavulanová AptaPharma sa má podať do 20 minút od rekonštitúcie.

Príprava roztokov na intravenóznou infúziu

Injekčné liekovky Amoxicilínu/Kyseliny klavulanovej AptaPharma nie sú vhodné na viacdávkové použitie.

Amoxicilín/Kyselina klavulanová AptaPharma sa má rekonštituovať tak, ako je opísané vyššie pri príprave injekcie. Rekonštituovaný roztok sa má okamžite pridať k 100 ml infúzneho roztoku použitím minivaku alebo in-line byrety.

Má sa použiť iba číry roztok bez častíc.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Apta Medica Internacional d.o.o.

Likozarjeva ulica 6
1000 Ľubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0117/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15.5.2021
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2023