

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MEDOCLAV 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml prášok na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

5 ml perorálnej suspenzie obsahuje 400 mg amoxicilínu (ako amoxicilín trihydrát) a 57 mg kyseliny klavulánovej (ako klavulan draselný).

1 ml perorálnej suspenzie obsahuje 80 mg amoxicilínu (ako amoxicilín trihydrát) a 11,4 mg kyseliny klavulánovej (ako klavulan draselný).

Pomocné látky so známym účinkom: sacharóza a draslík.

5 ml perorálnej suspenzie obsahuje 2,085 mg sacharózy. 1 ml perorálnej suspenzie obsahuje 0,417 mg sacharózy.

5 ml perorálnej suspenzie obsahuje 11,15 mg draslíka (0,3 mmol). 1 ml perorálnej suspenzie obsahuje 2,23 mg draslíka (0,06 mmol).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu
Biely až takmer biely sypký prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

MEDOCLAV je indikovaný na liečbu nasledovných infekcií u dospelých a detí (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1):

- Akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná)
- Akútna otitis media
- Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikované)
- Pneumónia získaná v komunite
- Cystitída
- Pyelonefritída
- Infekcie kože a mäkkých tkanív, najmä celulitída, pohryznutie zvierat'om, závažný dentálny 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 vyjadrené v zmysle obsahu amoxicilínu/kyseliny klavulánovej, okrem prípadov, v ktorých sú dávky vyjadrené v zmysle jednotlivej zložky.

Dávka amoxicilínu/kyseliny klavulánovej, ktorá sa zvolí na liečbu individuálnej infekcie, má 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 amoxicilínu/kyseliny klavulánovej (napr. takých, ktoré poskytujú vyššie dávky amoxicilínu a/alebo odlišný pomer amoxicilínu a kyseliny klavulánovej) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pre deti s telesnou hmotnosťou < 40 kg poskytuje tento liek s amoxicilínom/kyselinou klavulánovou maximálnu dennú dávku 1 000 – 2 800 mg amoxicilínu/143 – 400 mg kyseliny klavulánovej, keď sa podáva tak, ako je odporúčané nižšie. Ak sa usúdi, že je potrebná vyššia denná dávka amoxicilínu, odporúča sa zvoliť iný liek s obsahom amoxicilínu/kyseliny klavulánovej, 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 (pozri časť 4.4, údaje o dlhodobej liečbe).

Dospelí a deti s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg sa majú liečiť amoxicilínom/kyselinou klavulánovou so zložením určeným pre dospelých.

Deti s telesnou hmotnosťou < 40 kg

- 25 mg/3,6 mg/kg/deň až 45 mg/6,4 mg/kg/deň, ktoré sa podávajú denne 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 denne rozdelené do dvoch dávok.

Deti sa môžu liečiť amoxicilínom/kyselinou klavulánovou vo forme tabliet alebo suspenzie. Deti vo veku 6 rokov a mladšie majú byť prednostne liečené suspenziou amoxicilínu /kyseliny klavulánovej.

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

Neexistujú žiadne klinické údaje o podávaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej s pomerom liečiv 7:1 pre pacientov mladších ako 2 mesiace. Preto nie je možné odporučiť dávkovanie pre túto skupinu pacientov.

Starší pacienti

Nie je potrebná žiadna 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 amoxicilínu/kyseliny klavulánovej s pomerom amoxicilínu a kyseliny klavulánovej 7:1 neodporúča, keďže nie sú k dispozícii žiadne odporúčania pre úpravy dávky.

Porucha funkcie pečene

Liek dávajte opatrne a v pravidelných intervaloch sledujte funkciu pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

Spôsob podávania

MEDOCLAV je určený na perorálne použitie.

Liek podávajte na začiatku jedla, aby sa minimalizovala možná gastrointestinálna intolerancia a optimalizovala absorpcia amoxicilínu/kyseliny klavulánovej. Liečba sa môže začať parenterálne v súlade s SPC i.v. liekovej formy a pokračovať perorálnym prípravkom.

Fľašou potrate tak, aby bol prášok voľne sypký, potom pridajte vodu podľa pokynov, fľašu prevráťte a potrate.

Fľašou potrate pred odobratím každej dávky (pozri časť 6.6).

Pokyny k rekonštitúcii lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá, na ktorúkoľvek z penicilínov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Anamnéza závažných, okamžitých reakcií z precitlivosti (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 precitlivosti 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 precitlivosti (vrátane anafylaktoidných a závažných kožných nežiaducich reakcií). Reakcie z precitlivosti 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 osôb s anamnézou precitlivosti 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 (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 preukáže, že infekcia je vyvolaná mikroorganizmom (mikroorganizmami) citlivým (citlivými) na amoxicilín, má sa zvážiť prechod z liečby amoxicilínom/kyselinou klavulánovou na liečbu amoxicilínom, a to v súlade s oficiálnym usmernením.

Táto forma amoxicilínu/kyselina klavulánovej nie je vhodná na použitie, keď existuje vysoké riziko, že predpokladané patogény majú rezistenciu na betalaktámové liečivá, ktorá nie je sprostredkovaná betalaktamázami citlivými na inhibíciu kyselinou klavulánovou. Táto forma lieku 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 premnoženiu 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 amoxicilínom/kyselinou klavulánovou 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 prejaviť až niekoľko týždňov po skončení liečby. Tieto nežiaduce 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).

Postantibiotická kolitída bola hlásená 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 vziať túto diagnózu do úvahy u pacientov, ktorí majú hnačku počas podávania akýchkoľvek antibiotík alebo následne po ich vysadení. Ak sa vyskytne postantibiotická kolitída, má 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 nutná úprava dávky perorálnych antikoagulancií na udržanie požadovaného stupňa antikoagulácie (pozri časti 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 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 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 v lieku MEDOCLAV 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.

Tento liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 5 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 1 mmol (39 mg) draslíka v 16,7 ml. 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 používajú v značnej miere, pričom sa medzi nimi nehlásila interakcia. V literatúre sa 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 amoxicilínu 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 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, nie však kyseliny klavulánovej.

Mofetil- mykofenolát

U pacientov liečených mofetil- mykofenolátom bolo po začatí súbežného podávania perorálneho amoxicilínu plus kyseliny klavulánovej 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 známky 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 ani 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 štúdiu 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 liečivá sa vylučujú do materského mlieka (o účinkoch kyseliny klavulanovej na dojčené dieťa nie sú informácie). V dôsledku toho sa u dojčeného dieťaťa môže vyskytnúť hnačka a hubová infekcia slizníc, a preto sa dojčenie možno bude musieť prerušiť. Amoxicilín/kyselina klavulanová sa majú používať počas dojčenia až po zhodnotení prínosu/rizika ošetrovujúcim 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 (ADR) sú hnačka, nauzea a vracanie.

Nižšie sú uvedené ADR získané z klinických štúdií s amoxicilínom/kyselinou klavulanovou 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)

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	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)
Infekcie a nákazy		mukokutánna kandidóza				pomnoženie necitlivých mikroorganizmov
Poruchy krvi a lymfatického systému				reverzibilná leukopénia (vrátane neutropénie), trombocytopenia		reverzibilná agranulocytóza, hemolytická anémia, predĺženie času krvácania pro-trombínového času ¹

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému ¹⁰						angioneurotický edém, anafylaxia, syndróm podobný sérovej chorobe, hypersenzitívna vaskulitída
Poruchy nervového systému			závrat, bolesť hlavy			reverzibilná hyperaktivita, kŕče ² , aseptická meningitída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti						Kounisov syndróm
Poruchy gastrointestinálneho traktu		hnačka, nauzea ³ , vracanie	indigestia			postantibiotická kolitída ⁴ , čierny chlpatý jazyk, zafarbenie zubov ¹¹ , enterokolitída vyvolaná liekom, akútna pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest			vzostup hodnôt AST a/alebo ALT ⁵			hepatitída ⁶ , cholestatická žltáčka ⁶
Poruchy kože a podkožného tkaniva			kožná vyrážka, pruritus, urtikária	multiformný erytém		Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, bulózna exfoliatívna dermatitída, akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP) ⁹ , lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), IgA lineárna dermatóza

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy obličiek a močových ciest						intersticiálna nefritída, kryštalúria (vrátane akútneho poškodenia obličiek) ⁸

¹ Pozri časť 4.4.

² Pozri časť 4.4.

³ Nauzea je častejšie spojená s užívaním vyšších perorálnych dávok. Ak sa objavia gastrointestinálne reakcie, môže ich zmierniť užívanie amoxicilínu/kyseliny klavulanovej na začiatku jedla.

⁴ Vrátane pseudomembranóznej kolitídy a hemoragickej kolitídy (pozri časť 4.4).

⁵ Stredne závažný vzostup hodnôt AST a/alebo ALT sa zaznamenal u pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami, ale význam týchto zistení nie je známy.

⁶ Tieto nežiaduce účinky sa zaznamenali pri užívaní iných penicilínov a cefalosporínov (pozri časť 4.4).

⁷ Ak sa vyskytne akákoľvek hypersenzitívna kožná reakcia, musí sa liečba ukončiť (pozri časť 4.4).

⁸ Pozri časť 4.9.

⁹ Pozri časť 4.3.

¹⁰ Pozri časť 4.4.

¹¹ Povrchové zafarbenie zubov sa veľmi zriedkavo hlásilo u detí. Dôkladná ústna hygiena môže pomôcť predísť zafarbeniu zubov, pretože čistenie zubnou kefkou ho zvyčajne odstráni.

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

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.

Boli hlásené prípady vzniku amoxicilínových zrazenín v močovom katétri, a to predovšetkým po intravenóznom podaní vysokých dávok. Priechodnosť katétra je potrebné pravidelne kontrolovať (pozri časť 4.4).

Liečba

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

Amoxicilín/kyselinu klavulanovú 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 peptidoglykán vedie k oslabeniu bunkovej steny, po ktorom zvyčajne dochádza k lýze a smrti bunky.

Amoxicilín je náchylný na rozklad betalaktamázami produkovaných 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.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Čas 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 Európskeho výboru pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Mikroorganizmus	Hraničné hodnoty citlivosti ($\mu\text{g/ml}$)		
	Citlivé	Stredne citlivé	Rezistentné
Haemophilus influenzae ¹	≤ 1	-	> 1
Moraxella catarrhalis ¹	≤ 1	-	> 1
Staphylococcus aureus ²	≤ 2	-	> 2
Koaguláza negatívne stafylokoky ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
Enterococcus ¹	≤ 4	8	> 8
Streptococcus A, B, C, G ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
Streptococcus pneumoniae ³	$\leq 0,5$	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 prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť liečiva je minimálne pri niektorých typoch infekcie sporná.

Obvykle citlivé druhy

Aeróbnne grampozitívne mikroorganizmy

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilín) †

Koaguláza negatívne stafylokoky (citlivé na meticilín)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes a iné betahemolytické streptokoky

skupina *Streptococcus viridans*

Aeróbnne gramnegatívne mikroorganizmy

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaeróbnne mikroorganizmy

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia

Aeróbnne grampozitívne mikroorganizmy

Enterococcus faecium §

Aeróbnne gramnegatívne mikroorganizmy

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Prirodzene rezistentné organizmy

Aeróbnne gramnegatívne mikroorganizmy

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Iné mikroorganizmy

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Prirodzená stredná citlivosť s neprítomnosťou získaného mechanizmu rezistencie.
£ Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na amoxicilín/kyselinu klavulánovú.
¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> , ktorý je rezistentný na penicilín, sa nemá liečiť touto formou amoxicilínu/kyseliny klavulánovej (pozri časti 4.2 a 4.4).
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 úplne rozpustné vo vodnom roztoku. Po perorálnom podaní 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 farmakokinetické výsledky získané v štúdiu, v ktorej sa amoxicilín/kyselina klavulánová (875 mg/125 mg tablety podávané dvakrát denne) podávali nalačno skupinám zdravých dobrovoľníkov.

Priemerné (\pm SD) hodnoty farmakokinetických parametrov					
Podané liečivo (liečivá)	Dávka	C_{max}	T_{max} *	AUC (0-24 h)	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoxicilín					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,5 (1,0 – 2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Kyselina 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 žľeníku, brušnom tkanive, koži, tukovom a svalovom tkanive, v synoviálnej a peritoneálnej tekutine, v žľi 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 % 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 tabliet amoxicilínu/kyseliny klavulánovej 250 mg/125 mg alebo 500 mg/125 mg. 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, keďže 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 dávkovať 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 kombináciou amoxicilín/kyselina klavulánová alebo jej zložkami neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

xantánová guma (E 415)

hypromelóza (E 5 2910)

sacharín, sodná soľ (E 954)

koloidný bezvodý oxid kremičitý

oxid kremičitý (E 551)

jahodová príchuť (maltodextrín, sacharóza, propylénglykol (E 1520), kyselina octová (E 260), modifikovaný kukuričný škrob (E 1450))
broskyňová príchuť (propylénglykol (E 1520), maltodextrín, arabská guma (E414))
citrónová príchuť (maltodextrín, arabská guma (E 414), kyselina askorbová (E 300))
kyselina jantárová (E 363)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Prášok: 2 roky

Rekonštituovaná suspenzia: 7 dní, ak sa uchováva v chlade pri teplote 2 °C – 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hnedé, polopriehľadné sklenené fľaše typu III s objemom 100 ml alebo 200 ml obsahujúce prášok na prípravu 70 ml alebo 140 ml suspenzie. Fľaše sú uzavreté bielym, hliníkovým ochranným uzáverom a zabezpečené tesnením z netoxického polyetylénu (LDPE).

Súčasťou balenia je perorálna dávkovacia striekačka s rozpätím dávkovania od 0,5 ml do 10 ml po 0,5 ml dielikoch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pred použitím skontrolujte, či je uzáver neporušený. Fľašou potraste tak, aby bol prášok voľne sypký. Pridajte objem pitnej vody (ako je uvedené nižšie). Fľašu prevráťte a dôkladne potraste.

Sila	Objem vody, ktorý sa má pridať na prípravu suspenzie (ml)	Konečný objem pripravenej perorálnej suspenzie (ml)
400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml	60	70
	120	140

Alebo fľašou potraste tak, aby bol prášok voľne sypký, potom naplňte fľašu pitnou vodou tesne pod rysku na štítku fľaše. Fľašu prevráťte a dôkladne potraste, potom dolejte pitnou vodou presne po rysku. Fľašu prevráťte a znovu dôkladne potraste.

Fľašou dôkladne potraste pred odobratím každej dávky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0086/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26.apríla 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023