

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Amoksiklav 2 x 457 mg/5 ml
prášok na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každých 5 ml perorálnej suspenzie (1 odmerka) obsahuje 400 mg amoxicilínu vo forme trihydrátu amoxicilínu a 57 mg kyseliny klavulánovej vo forme klavulanu draselného. Pomer liečiv je 7:1.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,62 mg (0,027 mmol) sodíka, v 1 ml perorálnej suspenzie.
Každých 5 ml suspenzie obsahuje 16,64 mg aspartámu (E 951).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu.

Biely až svetložltý kryštalický prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Amoksiklav je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií dospelým a deťom (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1):

- akútna bakteriálna sínusitída (adekvátne diagnostikovaná)
- akútna otitis media
- 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.

Je potrebné zvážiť oficiálne usmernenia o vhodnom používaní antibakteriálnych liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávky sú vo všetkých častiach vyjadrené vo vzťahu k obsahu amoxicilínu/kyseliny klavulánovej.

Pri výbere dávky Amoksiklavu na liečbu jednotlivých infekcií sa musia 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 zväžiť 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).

Dospelým a deťom s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg táto formulácia Amoksiklavu poskytuje celkovú dennú dávku 1 750 mg amoxicilínu/250 mg kyseliny klavulánovej pri dávkovaní dvakrát denne a 2 625 mg amoxicilínu/375 mg kyseliny klavulánovej pri dávkovaní trikrát denne podľa dávkovaní odporúčaných nižšie.

Deťom s telesnou hmotnosťou < 40 kg táto formulácia Amoksiklavu poskytuje maximálnu dennú dávku 1 000 mg - 2 800 mg amoxicilínu/143 - 400 mg kyseliny klavulánovej, ak sa podá tak, ako je odporúčané nižšie. Ak sa zvažuje použitie vyššej dennej dávky amoxicilínu, odporúča sa použiť iný liek s kombináciou amoxicilín/kyselina klavulánová, aby sa zabránilo podaniu zbytočne vysokej dávky kyseliny klavulánovej (pozri časti 4.4 a 5.1).

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

Dospelí a deti s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg

Suspensia sa obvykle nepredpisuje dospelým pacientom a deťom s telesnou hmotnosťou viac ako 40 kg. Ak sa suspenzia použije, odporúčané dávky sú:

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

Deti s telesnou hmotnosťou < 40 kg

Deti sa môžu liečiť kombináciou amoxicilínu/kyseliny klavulánovej vo forme tabliet, perorálnej suspenzie alebo granulátu na perorálnu suspenziu v pediatrických vreckách.

Odporúčané dávky:

- 25 mg/3,6 mg/kg/deň až 45 mg/6,4 mg/kg/deň rozdelených do 2 dávok.
- pri niektorých infekciách (akými sú otitis media, sinusitída a infekcie dolných dýchacích ciest) sa môže zväžiť použitie až 70 mg/10 mg/kg/deň rozdelených do 2 dávok.

U detí do 2 rokov nie sú dostupné žiadne klinické údaje o dávkach formulácie amoxicilín/kyselina klavulánová 7:1 týkajúce sa dávok vyšších ako 45 mg/6,4 mg/kg/deň.

Neexistujú žiadne klinické údaje u detí do 2 mesiacov. Preto nie je možné odporučiť dávkovanie pre túto skupinu pacientov.

Starší pacienti

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) viac ako 30 ml/min nie je potrebná úprava dávky. U pacientov s CrCl menej ako 30 ml/min (0,5 ml/s) sa použitie foriem Amoksiklavu s pomerom amoxicilínu a kyseliny klavulánovej 7:1 neodporúča, keďže nie sú k dispozícii žiadne odporúčania pre úpravu dávky.

Porucha funkcie pečene

Dávkujte s opatrnosťou a v pravidelných intervaloch monitorujte funkciu pečene (pozri časti 4.3. a 4.4).

Spôsob podávania

Amoksiklav je určený na perorálne použitie.

Aby sa minimalizovala potenciálna gastrointestinálna intolerancia má sa podávať tesne pred jedlom.

Liečba sa môže začať parenterálne v súlade s SPC i.v. formulácie a pokračovať perorálnou liekovou formou.

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

Fľašu pretrepte pred odobratím každej dávky (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na liečivá, na ktorýkoľvek z penicilínov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- závažná náhla hypersenzitívna reakcia v anamnéze (napr. anafylaxia) na iný betalaktámový liek (napr. cefalosporín, karbapeném alebo monobaktám)
- hepatitída/porucha funkcie pečene spôsobené amoxicilínom/kyselinou klavulánovou (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 precitlivosti 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 precitlivosti (vrátane anafylaktoidných a závažných kožných nežiaducich reakcií). Tieto reakcie sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytujú u osôb s precitlivosťou na penicilín v anamnéze a u atopických osôb. Ak sa objaví alergická reakcia, liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa musí prerušiť a začať vhodná alternatívna liečba.

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

Amoksiklav nie je vhodný v prípade vysokého rizika, že predpokladané patogény sú rezistentné voči betalaktámom, ktorých citlivosť na betalaktamázy nie je sprostredkovaná inhibíciou kyseliny klavulánovej. Amoksiklav sa nemá používať na liečbu infekcie spôsobenej *S. pneumoniae* rezistentného voči penicilínu.

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, že infekčná mononukleóza je suspektná 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 Amoksiklavu 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 Amoksiklavom sa musí prerušiť a podanie amoxicilínu je kontraindikované.

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

Hepatálne udalosti boli hlásené 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 znaky a symptómy zvyčajne objavujú počas alebo krátko po liečbe ale v niektorých prípadoch sa neobjavujú ani

niekoľko týždňov po ukončení liečby a zvyčajne sú reverzibilné. Hepatálne udalosti môžu byť závažné a za veľmi zriedkavých okolností smrteľné. Takmer vždy sa vyskytli u pacientov so závažným skrytým ochorením alebo súbežnou liečbou, o ktorej je známe, že má potenciálne účinky na pečeň (pozri časť 4.8).

Kolitída spojená s antibiotikami bola hlásená pri 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 Amoksiklavom sa má okamžite ukončiť a po konzultácii začne lekár vhodnú terapiu. Antipropulzíva sú v tejto situácii kontraindikované.

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

U pacientov užívajúcich amoxicilín/kyselinu klavulánovú bolo zriedkavo hlásené predĺženie protrombínového času. Ak sa súbežne používajú antikoagulancia, pacienta je potrebné primerane sledovať. Môže byť potrebná úprava dávky perorálneho antikoagulancia na udržanie požadovaného stupňa koagulácie (pozri časti 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, najmä pri parenterálnej liečbe. Počas podávania vysokých dávok amoxicilínu sa odporúča udržiavať adekvátny príjem tekutín a dostatočná tvorba moču, aby sa znížila možnosť vzniku kryštalúrie spôsobenej amoxicilínom. U katetrizovaných pacientov je potrebné pravidelne kontrolovať účinok (pozri časť 4.9).

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

Prítomnosť kyseliny klavulánovej v Amoksiklave 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 nebola dokázaná infekcia spôsobená kmeňom *Aspergillus* však boli hlásené pozitívne výsledky testov pri použití Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testov. Pri použití týchto testov boli hlásené aj skrížené reakcie s non-*Aspergillus* polysacharidmi a polyfuranózou. 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 menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 ml perorálnej suspenzie, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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

Tento liek obsahuje 16,64 mg aspartámu v 5 ml suspenzie. Aspartám sa po perorálnom podaní v gastrointestinálnom trakte hydrolyzuje. Jeden z hlavných produktov hydrolyzy je fenylalanín. Nie sú dostupné predklinické ani klinické údaje na zhodnotenie použitia aspartámu u detí mladších ako 12 týždňov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulancia

Perorálne antikoagulancia a penicilínové antibiotiká sa v praxi používali bez hlásenia akýchkoľvek interakcií. Literárne zdroje však uvádzajú prípady zvýšeného medzinárodného normalizačného pomeru u pacientov s udržiavacou liečbou acenokumarolom alebo warfarínom a predpísanou liečbou amoxicilínom.

Ak je takáto kombinácia nevyhnutná, protrombínový čas alebo medzinárodný normalizovaný pomer (INR) sa má starostlivo sledovať s možnosťou pridania alebo vysadenia amoxicilínu. 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 jeho 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.

Mykofenolát mofetilu

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame 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 štúdiu u žien, ktoré rodili predčasne, bola hlásená predčasná ruptúra fetálnej membrány, pretože profylaktická liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou môže byť spojená so zvýšeným rizikom nekrotizujúcej enterokolitídy u novorodencov. Počas gravidity sa má Amoksiklav podávať len vtedy, ak o tom rozhodne lekár.

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 liečba musí ukončiť. Má sa zvážiť možná senzibilizácia.

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa má použiť počas dojčenia len po prehodnotení pomeru prínos/riziko.

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 hlásenými nežiaducimi liekovými reakciami (ADR) 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 nasledujúca terminológia:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

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

Veľmi zriedkavé (<1/10 000)
Neznáme (z dostupných údajov)

Infekcie a nákazy	
Kandidóza kože a slizníc	Časté
Premnoženie 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 imunitného systému¹⁰	
Angioneurotický edém	Neznáme
Anafylaxia	Neznáme
Syndróm podobný sérovej chorobe	Neznáme
Hypersenzitívna vaskulitída	Neznáme
Poruchy nervového systému	
Závrat	Menej časté
Bolesť hlavy	Menej časté
Reverzibilná hyperaktivita	Neznáme
Konvulzie ²	Neznáme
Aseptická meningitída	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Nauzea ³	Časté
Vracanie	Časté
Hnačka	Časté
Porucha trávenia	Menej časté
Kolitída spojená s antibiotikami ⁴	Neznáme
„Čierny chlpatý jazyk“	Neznáme
Zafarbenie zubov ¹¹	Neznáme
Poruchy pečene a žľových ciest	
Nárast hodnôt AST a/alebo ALT ⁵	Menej časté
Hepatitída ⁶	Neznáme
Cholestatická žltáčka ⁶	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva⁷	
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 eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	
Intersticiálna nefritída	Neznáme
Kryštalúria ⁸	Neznáme
¹ Pozri časť 4.4	
² Pozri časť 4.4	
³ Nauzea je častejšie spájaná s vyššími perorálnymi dávkami. Gastrointestinálne reakcie sa môžu zmierniť podávaním Amoksiklavu pred jedlom.	

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

⁵ Mierny nárast AST a/alebo ALT sa môže zaznamenať u pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami, ale významnosť týchto zistení nie je známa.

⁶ Tieto udalosti boli zaznamenané u iných penicilínov a cefalosporínov (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

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 a prejavy predávkovania

Gastrointestinálne príznaky a poruchy rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu byť zjavné. Pozorovala sa kryštálie 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 účinnosť katétra (pozri časť 4.4).

Liečba predávkovania

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

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa dá odstrániť z cirkulácie 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 semisyntetický penicilín (betalaktámové antibiotikum), ktorý inhibuje jeden alebo viac enzýmov (často označované ako proteíny viažuce penicilín, PBP) pri biosyntéze bakteriálneho peptidoglykán, ktorý je integrálnou štruktúrnou súčasťou bunkovej steny baktérie. Inhibícia syntézy peptidoglykán vedie k oslabeniu bunkovej steny, čo zvyčajne spôsobí lýzu alebo smrť bunky.

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

Kyselina klavulánová je betalaktámové antibiotikum štruktúrou podobné penicilínom. Inaktivuje niektoré betalaktamázy, čím chráni amoxicilín pred inaktiváciou. Kyselina klavulánová nemá samostatne klinicky významný antibakteriálny účinok.

Mechanizmus rezistencie

Existujú dva hlavné mechanizmy rezistencie na amoxicilín/kyselinu klavulánovú:

- inaktivácia 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 efluxné pumpové mechanizmy 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 v 9.0).

Mikroorganizmus	Hraničné hodnoty citlivosti (µg/ml)		
	Citlivé	Stredne citlivé	Rezistentné
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 2 ^{1,HE}	-	> 2 ^{1,HE}
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 ¹	-	> 1 ¹
<i>Staphylococcus aureus</i>	poznámka ²	-	poznámka ²
<i>Enterococcus</i>	≤ 4 ¹	8	> 8 ¹
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	poznámka ³	-	poznámka ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 ¹	1	> 1 ¹
<i>Viridujúce streptokoky</i>	poznámka ⁴	-	poznámka ⁴
Enterobaktérie	≤ 8 ¹	-	> 8 ¹
Enterobaktérie (iba nekomplikované infekcie močových ciest)	≤ 32 ¹	-	> 32 ¹
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 1 ¹	-	> 1 ¹
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	poznámka ⁵	-	poznámka ⁵
<i>Kingella kingae</i>	poznámka ⁶	-	poznámka ⁶
Anaeróby			
Gramnegatívne anaeróby	≤ 4 ¹	8	> 8 ¹
Grampozitívne anaeróby	≤ 4 ¹	8	> 8 ¹
PK/PD hraničné hodnoty nezávislé od bakteriálnych druhov	≤ 2 ¹	4-8	> 8 ¹

¹ Na účely testovania citlivosti je pevne stanovená koncentrácia kyseliny klavulánovej na 2 mg/l.

^{HE} High Exposure, citlivosť len pri vysokých dávkach (0,875 g amoxicilínu+0,125 g kyseliny klavulánovej) x 3.

² Väčšina stafylokokov produkuje penicilázu, a tým sa stávajú rezistentnými na benzylpenicilín, fenoxymetylpenicilín, ampicilín, amoxicilín, piperacilín a tikarcilín. Ak test na stafylokoky ukáže citlivosť na benzylpenicilín a cefoxitín, môžu byť hlásené ako citlivé. Účinnosť perorálnych formulácií, najmä fenoxymetylpenicilínu, však nie je istá. Izoláty rezistentné voči benzylpenicilínu, ale citlivé na cefoxitín sú citlivé na kombinácie inhibítorov beta-lektamáz, izoxazolylpenicilíny (oxacilín, kloxacilín, dikloxacilín a flukloxacilín), nafcilín a viaceré cefalosporíny. S výnimkou ceftarolínu a ceftobiprolu, izoláty rezistentné voči cefoxitínu sú rezistentné na všetky beta-laktámové liečivá.

³ Citlivosť streptokokov zo skupín A, B, C a G na penicilíny sa môže odvodiť od citlivosti benzylpenicilínu.

⁴ Pre izoláty citlivé na benzylpenicilín je možné odvodiť hodnoty od citlivosti benzylpenicilínov alebo ampicilínu. Pre izoláty rezistentné voči benzylpenicilínu sa odvodí citlivosť od ampicilínu.

⁵ Vždy testujte citlivosť beta-laktamázy. Ak je výsledok pozitívny, hláste rezistenciu na benzylpenicilín, ampicilín a amoxicilín. Na detekciu beta-laktamázy je možné použiť testy založené na chromogénnom cefalosporíne. Citivosť negatívnych izolátov betalaktamázy na ampicilín a amoxicilín možno odvodiť od benzylpenicilínu.

⁶ Prirodzený účinok kyseliny klavulánovej na *K. kingae* je, že mikroorganizmus je inhibovaný koncentráciou 2 mg/l kyseliny klavulánovej. Z tohto dôvodu nie je možné poskytnúť hraničné hodnoty týkajúce sa kombinácie amoxicilínu a kyseliny klavulánovej.

Výskyt rezistencie môže kolísat' v závislosti od geografickej polohy a času pre vybrané druhy. Lokálne informácie o rezistencii sú potrebné najmä pri liečbe závažných infekcií. Ak je lokálny výskyt rezistencie taký, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií sporná, je potrebné sa poradiť s odborníkom.

Obvykle citlivé druhy

Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy

Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (citlivé na meticilín) [£]
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes a iné betahemolytické streptokoky
Viridujúce streptokoky

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

Capnocytophaga sp.
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Anaeróbne mikroorganizmy

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Neisseria gonorrhoeae[§]
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

Anaeróbne grampozitívne mikroorganizmy

Staphylococcus saccharolyticus

Inherentne citlivé organizmy

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia sp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Anaeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

Parabaktérie

Iné mikroorganizmy*Chlamydophila pneumoniae**Chlamydophila psittaci**Chlamydia trachomatis**Coxiella burnetti**Mycoplasma pneumoniae*

§ Prirodzená intermediárna citlivosť bez prítomnosti získaného mechanizmu rezistencie.

£ Všetky stafylokoky rezistentné voči meticilínu sú rezistentné voči amoxicilínu/kyseline klavulánovej.

§ Všetky kmene rezistentné voči amoxicilínu, ktorých rezistencia nie je sprostredkovaná betalaktamázou, sú rezistentné voči amoxicilínu/kyseline klavulánovej.

¹ *Streptococcus pneumoniae*, ktorý je rezistentný voči penicilínu, sa nemá liečiť touto kombináciou amoxicilínu/kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.4).² Kmene so zníženou citlivosťou boli hlásené v niektorých krajinách EU s frekvenciou vyššou ako 10 %**5.2 Farmakokinetické vlastnosti****Absorpcia**

Amoxicilín a kyselina klavulánová sú úplne rozpustné vo vodnom roztoku s fyziologickým pH. Obidve zložky sa rýchlo a dobre absorbujú po perorálnom podaní. Po perorálnom podaní je dostupnosť amoxicilínu a kyseliny klavulánovej približne 70 %. Plazmatické profily oboch zložiek sú podobné a čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) je v každom prípade približne 1 hodina.

Výsledky farmakokinetického štúdie, v ktorej sa amoxicilín/kyselina klavulánová (875 mg/125 mg tablety podané dvakrát denne) podávali na lačno skupinám zdravých dobrovoľníkov sú uvedené nižšie.

Stredné (\pm SD) farmakokinetické parametre					
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 875/125 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 875/125 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					
* stredná hodnota (medián)					

Sérové koncentrácie amoxicilínu a kyseliny klavulánovej v kombinácii amoxicilín/kyselina klavulánová sú podobné tým, ktoré sa dosiahli po perorálnom podaní ekvivalentných dávok amoxicilínu a kyseliny klavulánovej samostatne.

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 v tkanivách. 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).

Amoxicilín a 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 vydýchnutým vzduchom ako oxid uhličitý.

Eliminácia

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

Stredný polčas eliminácie amoxicilínu/kyseliny klavulánovej je približne 1 hodina a stredný celkový klírens je približne 25 l/h u zdravých jedincov. Približne 60–70 % amoxicilínu a približne 40–65 % kyseliny klavulánovej sa eliminuje v nezmenenej forme močom v priebehu prvých 6 hodín po podaní jednotlivkej dávky amoxicilínu/kyseliny klavulánovej 250 mg/125 mg alebo 500 mg/125 mg. Rôzne štúdie ukázali, 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

Polčas eliminácie amoxicilínu je podobný u detí vo veku od 3 mesiacov do 2 rokov a starších detí a dospelých. U veľmi malých detí (vrátane predčasne narodených) v prvom týždni života nesmie interval podávania prekročiť podávanie dvakrát denne z dôvodu nedostatočného vývinu renálnej eliminácie. Pretože u starších pacientov je pravdepodobnejší výskyt zníženej renálnej funkcie, dávku je potrebné zvoliť s opatrnosťou a renálnu funkciu sledovať.

Pohlavie

Po perorálnom podaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej zdravým ženám a mužom, pohlavie nemá signifikantný vplyv na farmakokinetiku amoxicilínu ani kyseliny klavulánovej.

Porucha funkcie obličiek

Celkový sérový klírens amoxicilínu/kyseliny klavulánovej klesá proporcionálne znižujúcej sa renálnej funkcii. Pokles klírensu je výraznejší u amoxicilínu, pretože vyšší podiel amoxicilínu sa vylučuje obličkami. Dávky pri poruche funkcie obličiek preto musia zabrániť nadmernej akumulácii 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 opatrnosťou a funkciu pečene pravidelne sledovať.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

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 podaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej uskutočnené na psoch preukázali podráždenie žalúdka, vracanie a zafarbenie jazyka.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
xantánová guma (E 415)
jahodová aróma
krospovidón
aspartám (E 951)
karmelóza, sodná soľ
oxid kremičitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Suchý prášok: 3 roky
Rekonštituovaná suspenzia: 7 dní
Po rekonštitúcii sa musí perorálna suspenzia použiť do 7 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.
Uchovávajúte pri teplote do 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Pripravenú suspenziu uchovávajúte v chladničke (2-8°C). Podmienky uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liek je balený vo fľašiach zo skla jantárovej farby s (PP/PE) uzáverom so závitom s tesnením alebo s (PP/PE) detským bezpečnostným uzáverom s tesnením a odmernou striekačkou (PP/PE), kalibrovanou po 1,25; 2,5 a 5 ml, alebo odmernou lyžičkou (PP) kalibrovanou po 1,25; 2,5 a 5 ml
Amoksiklav 2x457 mg/5 ml je dostupný v škatuliach po 1 fľaši (na prípravu 35 ml, 70 ml alebo 140 ml suspenzie).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ak sú pred rekonštitúciou vo fľaši viditeľné hrudky prášku, liek sa nesmie použiť.
Pred použitím skontrolujte, či je plomba pod viečkom neporušená. Fľašu pretrepte, aby sa uvoľnil prášok.

35 ml suspenzie Amoksiklavu 2 x 457 mg/5 ml:

Fľašu s práškom potrate, pridajte 34 ml vody a obsah dobre pretrepte.

70 ml suspenzie Amoksiklavu 2 x 457 mg/5 ml:

Fľašu s práškom potrate, pridajte 66 ml vody a obsah dobre pretrepte.

140 ml suspenzie Amoksiklavu 2 x 457 mg/5 ml:

Fľašu s práškom potrate, pridajte 132 ml vody a obsah dobre pretrepte.

Biela až krémová suspenzia je pripravená na použitie.

Ak je po rekonštitúcii farba rekonštituovanej suspenzie iná, než biela alebo krémová, suspenziu nesmiete použiť.

Pred každým použitím suspenzie obsah fľaše 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

15/0330/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. októbra 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. júla 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Máj 2023