

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MEDOCLAV 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml prášek pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

5 ml perorální suspenze obsahuje amoxicillinum 400 mg (jako amoxicillinum trihydricum) a acidum clavulanicum 57 mg (jako kalii clavulanas).

1 ml perorální suspenze obsahuje amoxicillinum 80 mg (jako amoxicillinum trihydricum) a acidum clavulanicum 11,4 mg (jako kalii clavulanas).

Pomocné látky se známým účinkem: sacharóza a draslík.

5 ml perorální suspenze obsahuje 2,085 mg sacharózy. 1 ml perorální suspenze obsahuje 0,417 mg sacharózy.

5 ml perorální suspenze obsahuje 11,15 mg draslíku (0,3 mmol). 1 ml perorální suspenze obsahuje 2,23 mg draslíku (0,06 mmol).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi

Bílý až téměř bílý sypký prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

MEDOCLAV je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých a dětí (viz body 4.2, 4.4 a 5.1):

- Akutní bakteriální sinusitida (vhodným způsobem diagnostikovaná)
- Akutní zánět středního ucha
- Akutní exacerbace chronické bronchitidy (vhodným způsobem diagnostikovaná)
- Komunitní pneumonie
- Cystitida
- Pyelonefritida
- Infekce kůže a měkkých tkání, zejména celulitida, pokousání zvířaty, závažný dentální absces se šířící se celulitidou
- Infekce kostí a kloubů, zejména osteomyelitida

Je třeba vzít v úvahu oficiální směrnice pro vhodné používání antibiotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávky jsou vyjádřeny poměrem obsahu amoxicilinu/kyseliny klavulanové s výjimkou případů, kdy jsou dávky uváděny na základě obsahu individuální složky.

Při určování dávky amoxicilinu/kyseliny klavulanové k léčbě individuální infekce je třeba vzít v úvahu:

- předpokládané patogeny a jejich pravděpodobnou citlivost k antibiotikům (viz bod 4.4)
- závažnost a místo infekce
- věk, tělesnou hmotnost a renální funkci pacienta tak, jak je uvedeno níže

Podle potřeby se má zvážit použití alternativních forem amoxicilinu/kyseliny klavulanové (např. přípravků s vyšším obsahem amoxicilinu a/nebo s rozdílným poměrem amoxicilinu a kyseliny klavulanové) (viz body 4.4 a 5.1.).

Při doporučeném dávkování uvedeném níže poskytuje tento přípravek s amoxicilinem/kyselinou klavulanovou při podávání dětem s tělesnou hmotností <40 kg maximální denní dávku 1 000–2 800 mg amoxicilinu/143–400 mg kyseliny klavulanové. Pokud se má za to, že je třeba podávat vyšší denní dávku amoxicilinu, doporučuje se použít jiný přípravek amoxicilinu/kyseliny klavulanové a vyhnout se tak podání zbytečně vysokých denních dávek kyseliny klavulanové (viz body 4.4 a 5.1).

Délka léčby závisí na odpovědi pacienta. Některé infekce (např. osteomyelitida) vyžadují delší doby léčby. Léčba nemá trvat déle než 14 dní bez dalšího přehodnocení (viz bod 4.4 týkající se prodloužené léčby).

Dospělí a děti s tělesnou hmotností ≥ 40 kg mají být léčeni amoxicilinem/kyselinou klavulanovou v lékové formě určené pro dospělé.

Děti s tělesnou hmotností <40 kg

- 25 mg/3,6 mg/kg/den až 45 mg/6,4 mg/kg/den užívané ve dvou oddělených dávkách;
- dávka až 70 mg/10 mg/kg/den užívaná ve dvou oddělených dávkách může být zvážena k léčbě některých infekcí (jako např. zánět středního ucha, sinusitida a infekce dolních cest dýchacích).

Děti mohou být léčeny amoxicilinem/kyselinou klavulanovou ve formě tablet nebo suspenze. Děti do 6 let mají být přednostně léčeny amoxicilinem/kyselinou klavulanovou ve formě suspenze.

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání amoxicilinu/kyseliny klavulanové s poměrem léčivých látek 7:1 vyšším než 45 mg/6,4 mg/kg za den u dětí mladších než 2 roky.

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání amoxicilinu/kyseliny klavulanové s poměrem léčivých látek 7:1 dětem mladším než 2 měsíce. Pro tuto věkovou skupinu tedy nelze určit doporučené dávkování.

Starší pacienti

Nepovažuje se za nutnou žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu (CrCl) více než 30 ml/min není úprava dávky nutná.

U pacientů s clearance kreatininu méně než 30 ml/min se podávání amoxicilinu/kyseliny klavulanové s poměrem léčivých látek 7:1 nedoporučuje, protože nejsou k dispozici žádné údaje o doporučeném dávkování.

Porucha funkce jater

Přípravek je třeba podávat s opatrností a sledovat v pravidelných intervalech funkci jater (viz body 4.3 a 4.4).

Způsob podání

MEDOCLAV je určen k perorálnímu podání.

Podávejte na začátku jídla, abyste minimalizovali potenciální gastrointestinální intoleranci a optimalizovali absorpci amoxicilinu/kyseliny klavulanové.

Léčba může být zahájena parenterálním podáváním dle SPC pro i.v. lékovou formu a dále je možno pokračovat v podávání perorálního přípravku.

Protřepejte, aby byl práškový obsah volně sypký, přidejte příslušný objem pitné vody, obraťte dnem vzhůru a protřepejte.

Před každým použitím je nutné lahvičku protřepat (viz bod 6.6).

Pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na peniciliny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Závažná okamžitá hypersenzitivní reakce (např. anafylaxe) na další beta-laktamová antibiotika (např. cefalosporin, karbapenem nebo monobaktam) v anamnéze
- Žloutenka/porucha funkce jater vzniklé v souvislosti s užitím amoxicilinu/kyseliny klavulanové v anamnéze (viz bod 4.8)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby amoxicilinem/kyselinou klavulanovou je nutné získat podrobnou anamnézu zejména s ohledem na předchozí hypersenzitivní reakce na peniciliny, cefalosporinová antibiotika nebo další beta-laktamová antibiotika (viz body 4.3 a 4.8).

U pacientů léčených peniciliny byly hlášeny závažné a příležitostně fatální hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktoidních a závažných kožních nežádoucích účinků). Hypersenzitivní reakce mohou také progredovat do Kounisova syndromu, závažné alergické reakce, která může vést k infarktu myokardu (viz bod 4.8). Uvedené reakce se vyskytují spíše u osob, které udávají hypersenzitivitu na penicilin nebo trpí atopickým ekzémem. Dojde-li k alergické reakci, musí se léčba amoxicilinem/kyselinou klavulanovou ihned přerušit a zahájí se vhodná alternativní léčba.

Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky (DIES) byl hlášen hlavně u dětí léčených amoxicilinem (viz bod 4.8). DIES je alergická reakce, jejímž hlavním příznakem je prodloužené zvracení (1–4 hodiny po podání léčivého přípravku) při absenci alergických kožních nebo respiračních příznaků. Mezi další příznaky může patřit bolest břicha, průjem, hypotenze nebo leukocytóza s neutrofilii. Vyskytly se závažné případy včetně progresu do šoku.

V případě, že je prokázáno, že je infekce způsobena organismy citlivými na amoxicilin, má být v souladu s oficiálními doporučeními zváženo převedení pacienta z léčby amoxicilinem/kyselinou klavulanovou na samotný amoxicilin.

Tuto formu amoxicilinu/kyseliny klavulanové není vhodné podávat v případech, kdy existuje vysoké riziko, že předpokládané patogeny jsou rezistentní k beta-laktamovým antibiotikům, přičemž snížená citlivost či rezistence není zprostředkována beta-laktamázi vnímavými k inhibici kyselinou klavulanovou. Tato forma amoxicilinu/kyseliny klavulanové nemá být užívána k léčbě infekcí způsobených penicilin-rezistentní bakterií *S. pneumoniae*.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů užívajících vysoké dávky se mohou objevit křeče (viz bod 4.8).

Amoxicilin/kyselina klavulanová nemají být podávány pacientům s podezřením na infekční mononukleózu, neboť po léčbě amoxicilinem byly u těchto pacientů pozorovány morbiliformní vyrážky. Souběžné užívání alopurinolu při léčbě amoxicilinem může zvýšit pravděpodobnost výskytu alergické kožní reakce.

Dlouhodobé podávání může vést k přerůstání necitlivých mikroorganismů.

Na začátku léčby se může objevit generalizovaný erytém s výskytem pustul doprovázený horečnatým stavem, což může být symptom akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.8). Pokud se objeví tato reakce, je třeba ukončit léčbu amoxicilinem/kyselinou klavulanovou a další podávání amoxicilinu je kontraindikováno.

U pacientů s poruchou funkce jater mají být přípravky s obsahem amoxicilinu/kyseliny klavulanové používány s opatrností (viz body 4.2, 4.3 a 4.8).

Jaterní příhody byly hlášeny zejména u mužů a starších pacientů a mohou být spojeny s prodlouženou léčbou. U dětí byly tyto příhody hlášeny velmi vzácně. V celé populaci pacientů se známky a příznaky obvykle objevují v průběhu léčby nebo krátce po skončení léčby, ale v některých případech se mohou objevit až za několik týdnů po skončení léčby. Obvykle bývají reverzibilní. Jaterní příhody mohou být závažné a ve velmi vzácných případech byla hlášena i úmrtí. K tomu docházelo téměř vždy u pacientů se současným závažným onemocněním nebo při současném užívání léčiv se známými potenciálními nežádoucími účinky na jaterní funkce (viz bod 4.8).

Postantibiotická kolitida byla hlášena téměř u všech antibiotik včetně amoxicilinu a může být lehká až život ohrožující (viz bod 4.8). Tuto diagnózu je tedy třeba mít na paměti u pacientů, u kterých se v průběhu léčby nebo po léčbě antibiotiky objeví průjem. Pokud se objeví postantibiotická kolitida, léčba amoxicilinem/kyselinou klavulanovou musí být okamžitě přerušena, je nutno vyhledat lékaře a musí být zahájena vhodná léčba. Podávání léčiv snižujících peristaltiku je v této situaci kontraindikováno.

Během dlouhodobé léčby se doporučuje pravidelně sledovat funkci orgánových systémů, včetně ledvin, jaterní a hematopoetické funkce.

U pacientů léčených amoxicilinem/kyselinou klavulanovou bylo vzácně hlášeno prodloužení protrombinového času. Užívá-li pacient současně antikoagulancia, je třeba jej pečlivě sledovat. Úprava dávkování perorálních antikoagulancií může být nezbytná k udržení požadované úrovně antikoagulačního účinku (viz body 4.5 a 4.8).

U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné upravit dávku podle stupně poruchy funkce (viz bod 4.2).

U pacientů se sníženou diurézou byla velmi vzácně pozorována krystalurie (včetně akutního poškození ledvin), a to zejména při parenterální léčbě. Při podávání vysokých dávek amoxicilinu je vhodné udržovat dostatečný příjem a výdej tekutin, aby se předešlo možné amoxicilinové krystalurii. U pacientů se zavedeným močovým katetrem je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (viz body 4.8 a 4.9).

Při určování přítomnosti glukózy v moči v průběhu léčby amoxicilinem mají být používány enzymatické metody stanovení glukózooxidázy, protože při použití jiných než enzymatických metod může dojít k falešně pozitivním výsledkům.

Přítomnost kyseliny klavulanové v přípravku MEDOCLAV může vést k nespecifické vazbě IgG a albuminu na membránu erytrocytů vedoucí k falešné pozitivitě Coombsova testu.

Byly hlášeny případy pozitivitu testů za použití Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA testů u pacientů užívajících amoxicilin/kyselinu klavulanovou, přičemž následně bylo zjištěno, že tito pacienti neměli infekci způsobenou *Aspergillum*. Byly hlášeny zkřížené reakce mezi non-Aspergillovými polysacharidy a polyfuranózami a Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA testem. Z tohoto důvodu je třeba pozitivní výsledky těchto testů u pacientů užívajících amoxicilin/kyselinu klavulanovou posuzovat s opatrností, a je třeba je potvrdit dalšími diagnostickými metodami.

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 5 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento přípravek obsahuje 1 mmol (nebo 39 mg) draslíku v 16,7 ml. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Perorální antikoagulancia

Perorální antikoagulancia a penicilinová antibiotika jsou široce užívána v klinické praxi, aniž by byly hlášeny interakce. V odborné literatuře nicméně byly popsány případy zvýšeného mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů dlouhodobě užívajících acenokumarol nebo warfarin a zároveň užívajících amoxicilin. Pokud je současné užívání nezbytné, musí být při současném podávání

amoxicilinu nebo po ukončení léčby amoxicilinem pečlivě monitorován protrombinový čas nebo mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Dále může být nezbytná úprava dávek perorálních antikoagulancií (viz body 4.4 a 4.8).

Methotrexát

Peniciliny mohou snižovat vylučování methotrexátu, což může vést k potenciálnímu zvýšení jeho toxicity.

Probenecid

Současné podávání probenecidu se nedoporučuje. Probenecid snižuje renální tubulární sekreci amoxicilinu. Současné podávání probenecidu může vést ke zvýšeným a přetrvávajícím krevním hladinám amoxicilinu, nikoliv kyseliny klavulanové.

Mofetil-mykofenolát

U pacientů užívajících mofetil-mykofenolát byl po zahájení současného podávání s perorálním amoxicilinem v kombinaci s kyselinou klavulanovou hlášen přibližně 50% pokles koncentrace aktivního metabolitu kyseliny mykofenolové (MPA) před další dávkou. Změna koncentrace před další dávkou nemusí přesně odrážet změny v celkové expozici MPA. Změna dávkování mofetil-mykofenolátu by obvykle neměla být nutná, pokud nedojde ke klinicky prokázané dysfunkci štěpu. V době léčby touto kombinací a krátce po ukončení léčby antibiotikem, je třeba provádět pečlivé klinické monitorování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Omezené údaje týkající se použití amoxicilinu/kyseliny klavulanové v době těhotenství nenaznačují zvýšené riziko vrozených malformací. Jediná studie u žen s předčasnou rupturou vaku blány plodu ukázala, že může být souvislost mezi profylaktickým podáváním amoxicilinu/kyseliny klavulanové a zvýšeným rizikem nekrotizující enterokolitidy novorozenců. Přípravek nemá být podáván v těhotenství, pokud to lékař nepovažuje za naprosto nezbytné.

Kojení

Obě léčivé látky se vylučují do mateřského mléka (není známo, zda má kyselina klavulanová nějaké účinky na kojení). Důsledkem může být výskyt průjmu a mykotických infekcí sliznic u kojenců, což někdy může vést k nutnosti přerušení kojení. Amoxicilin/kyselina klavulanová mohou být užívány v době kojení pouze po zvážení poměru rizika a prospěchu ošetřujícím lékařem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Mohou se však objevit nežádoucí účinky (např. alergické reakce, závrať, křeče), které mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky léku jsou průjem, nauzea a zvracení.

Nežádoucí účinky získané z klinických studií s kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová a po uvedení přípravku na trh seřazené podle tříd orgánových systémů podle MedDRA jsou uvedeny níže.

Pro vyjádření četnosti nežádoucích účinků se používá následující terminologie:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Infekce a infestace	
kožní a slizniční kandidóza	časté
přerůstání necitlivých organismů	není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	
reverzibilní leukopenie (včetně neutropenie)	vzácné
trombocytopenie	vzácné
reverzibilní agranulocytóza	není známo
hemolytická anémie	není známo
prodloužení doby krvácení a protrombinového času ¹	není známo
Poruchy imunitního systému¹⁰	
angioneurotický edém	není známo
anafylaxe	není známo
syndrom podobný sérové nemoci	není známo
hypersenzitivní vaskulitida	není známo
Poruchy nervového systému	
závrať	méně časté
bolest hlavy	méně časté
reverzibilní hyperaktivita	není známo
konvulze ²	není známo
aseptická meningitida	není známo
Srdeční poruchy	
Kounisův syndrom	není známo
Gastrointestinální poruchy	
průjem	časté
nauzea ³	časté
zvracení	časté
poruchy trávení	méně časté
Postantibiotická kolitida ⁴	není známo
Černý chlupatý jazyk	není známo
změna zbarvení zubů ¹¹	není známo
syndrom enterokolitidy vyvolaný léky	není známo
akutní pankreatitida	není známo
Poruchy jater a žlučových cest	
zvýšení hladiny AST a/nebo ALT ⁵	méně časté
hepatitida ⁶	není známo
cholestatický ikterus ⁶	není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně⁷	
kožní vyrážka	méně časté
svědění	méně časté

kopřivka	méně časté
erythema multiforme	vzácné
Stevens-Johnsonův syndrom	není známo
toxická epidermální nekrolýza	není známo
bulózní exfoliativní dermatitida	není známo
akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) ⁹	není známo
léková reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS)	není známo
Lineární IgA bulózní dermatóza	není známo
Poruchy ledvin a močových cest	
intersticiální nefritida	není známo
krystalurie ⁸ (včetně akutního poškození ledvin)	není známo
¹ Viz bod 4.4 ² Viz bod 4.4 ³ Nauzea se objevuje častěji při vyšších perorálních dávkách. Pokud se objeví gastrointestinální reakce, je možno je zmírnit užíváním amoxicilinu/kyseliny klavulanové těsně před jídlem. ⁴ Včetně pseudomembranózní kolitidy a hemoragické kolitidy (viz bod 4.4) ⁵ U pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky bylo zaznamenáno střední zvýšení hladin AST a/nebo ALT, význam tohoto nálezu však není znám. ⁶ Tyto nežádoucí účinky byly zaznamenány u dalších penicilinů a cefalosporinů (viz bod 4.4). ⁷ Dojde-li k výskytu hypersenzitivní kožní reakce, musí být léčba přerušena (viz bod 4.4). ⁸ Viz bod 4.9 ⁹ Viz bod 4.3 ¹⁰ Viz bod 4.4 ¹¹ Povrchová změna zbarvení zubů byla u dětí hlášena velmi vzácně. K prevenci vzniku změn zbarvení zubů napomáhá pečlivá zubní hygiena a již vzniklé změny se dají odstranit čištěním zubů.	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Mohou se objevit gastrointestinální příznaky a poruchy vodní a elektrolytové rovnováhy. Byla pozorována krystalurie amoxicilinu způsobující v některých případech až renální selhání (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů užívajících vysoké dávky se mohou objevit křeče.

Byly hlášeny případy vzniku sraženin amoxicilinu v močovém katetru, zejména po intravenózním podání vysokých dávek. Je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (viz bod 4.4).

Léčba

Gastrointestinální příznaky se mohou léčit symptomaticky s důrazem na vodní/elektrolytovou rovnováhu. Amoxicilin/kyselina klavulanová mohou být odstraněny z oběhu hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, kombinace penicilinů, včetně inhibitorů beta-laktamáz. ATC kód: J01CR02

Mechanismus účinku

Amoxicilin je polosyntetický penicilin (beta-laktamové antibiotikum) inhibující jeden nebo více enzymů (často označovaných jako proteiny vázající penicilin, PBPs) účastnících se biosyntetické tvorby bakteriálního peptidoglykanu, který je nedílnou strukturální součástí bakteriální buněčné stěny. Inhibice syntézy peptidoglykanu vede k oslabení buněčné stěny, obvykle následované buněčným rozpadem a bakteriální smrtí.

Amoxicilin je náchylný k degradaci pomocí beta-laktamáz produkovaných rezistentními bakteriemi a z tohoto důvodu spektrum aktivity samotného amoxicilinu neobsahuje organismy produkující tyto enzymy.

Kyselina klavulanová má beta-laktamovou strukturu podobnou penicilinům. Inaktivuje některé beta-laktamázy, a tím zabraňuje inaktivaci amoxicilinu. Samotná kyselina klavulanová nevykazuje klinicky využitelný antibakteriální účinek.

Vztah PK/PD

Čas nad minimální inhibiční koncentrací ($T > MIC$) je považován za nejdůležitější parametr účinnosti amoxicilinu.

Mechanismy rezistence

Dvěma hlavními mechanismy rezistence na amoxicilin/kyselinu klavulanovou jsou:

- inaktivace bakteriálními beta-laktamázy, které nejsou inhibovány kyselinou klavulanovou, včetně tříd B, C a D
- změny v proteinech vázajících penicilin vedoucí ke snížení afinity antibiotika k cílové buňce

Neprůchodnost bakteriální stěnou nebo mechanismus efluxní pumpy jsou mechanismy, které mohou způsobit nebo se podílet na bakteriální rezistenci, zejména u gramnegativních bakterií.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty MIC pro amoxicilin/kyselinu klavulanovou jsou určeny Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST).

Patogen	Hraniční hodnoty citlivosti (µg/ml)		
	Citlivé	Středně citlivé	Rezistentní
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koaguláza-negativní stafylokoky ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1–2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
gramnegativní anaeroby ¹	≤ 4	8	> 8
grampozitivní anaeroby ¹	≤ 4	8	> 8
Druhově nespecifické hraniční hodnoty ¹	≤ 2	4–8	> 8

¹ Uváděné hodnoty se týkají koncentrací amoxicilinu. Pro účely testování citlivosti se používají fixní hladiny kyseliny klavulanové 2 mg/l.

² Uváděné hodnoty jsou koncentrace oxacilinu.

³ Hraniční hodnoty uvedené v tabulce vycházejí z hraničních hodnot pro ampicilin.

⁴ Hraniční hodnota rezistence R>8 mg/l zaručuje, že všechny izoláty s mechanismem rezistence jsou hlášeny jako rezistentní.

⁵ Hraniční hodnoty uvedené v tabulce vycházejí z hraničních hodnot pro benzylpenicilin.

Prevalence rezistence se může u jednotlivých druhů lišit místně i časově. Informace o lokální rezistenci je proto žádoucí, zejména při léčbě závažných infekcí. Podle potřeby může být nutné vyžádat si doporučení experta v případech, kdy místní prevalence rezistence je taková, že použití léčiva je při nejmenším u některých typů infekcí sporné.

Obvykle citlivé druhy

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilin)[‡]

Koaguláza-negativní stafylokoky (citlivé na meticillin)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes a další beta-hemolytické streptokoky

Skupina *Streptococcus viridans*

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaerobní mikroorganismy

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Druhy, u kterých může být získaná rezistence problémem

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

Enterococcus faecium[§]

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Přirozeně rezistentní organismy

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Acinetobacter sp.

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

Další mikroorganismy

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§] Přirozená střední citlivost v nepřítomnosti získaných mechanismů rezistence.

[‡]Všechny stafylokoky rezistentní na meticilin jsou rezistentní na amoxicilin/kyselinu klavulanovou.

¹Infekce způsobené *Streptococcus pneumoniae*, rezistentním na penicilin nemají být léčeny touto formou amoxicilinu/kyseliny klavulanové (viz body 4.2 a 4.4).

²V některých zemích EU byly hlášeny kmeny se sníženou citlivostí, a to s frekvencí vyšší než 10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Amoxicilin a kyselina klavulanová jsou při fyziologickém pH zcela rozpustné ve vodě. Obě složky se po perorálním podání rychle a dobře vstřebávají. Po perorálním podání je biologická dostupnost amoxicilinu a kyseliny klavulanové přibližně 70 %. Plazmatické profily obou složek jsou podobné a čas k dosažení nejvyšších plazmatických koncentrací ($t_{\max}$) je v obou případech přibližně 1 hodina.

Výsledky farmakokinetické studie, kdy byly zdravým dobrovolníkům nalačno podávány tablety amoxicilinu/kyseliny klavulanové v dávkách 875 mg/125 mg dvakrát denně, jsou shrnuty v následující tabulce.

Průměrné ($\pm$ SD) hodnoty farmakokinetických parametrů					
Podaná léčivá látka/léčivé látky	Dávka (mg)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$t_{\max}^*$ (h)	$\text{AUC}_{(0-24\text{h})}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)
Amoxicilin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	$11,64 \pm 2,78$	1,50 (1,0–2,5)	$53,52 \pm 12,31$	$1,19 \pm 0,21$
Kyselina klavulanová					
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 – amoxicilin, CA – kyselina klavulanová					
* Medián (rozmezí)					

Sérové koncentrace amoxicilinu a kyseliny klavulanové dosažené po podání amoxicilinu/kyseliny klavulanové jsou srovnatelné s koncentracemi získanými po perorálním podání ekvivalentního množství samotného amoxicilinu a samotné kyseliny klavulanové.

Distribuce

Asi 25 % celkového plazmatického množství kyseliny klavulanové a 18 % celkového plazmatického množství amoxicilinu se váže na bílkoviny. Zdánlivý distribuční objem je přibližně 0,3–0,4 l/kg pro amoxicilin a přibližně 0,2 l/kg pro kyselinu klavulanovou.

Po intravenózním podání byly amoxicilin i kyselina klavulanová nalezeny ve žlučníku, abdominální tkáni, kůži, tuku, svalovině, synoviální a peritoneální tekutině, žluči a hnisu. Amoxicilin není dostatečně distribuován do cerebrospinální tekutiny.

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána významná tkáňová retence metabolitů žádné z léčivých látek. Amoxicilin, podobně jako většina penicilinů, může být detekován v mateřském mléce. Stopová množství kyseliny klavulanové mohou být též nalezena v mateřském mléce (viz bod 4.6).

Amoxicilin i kyselina klavulanová procházejí placentární bariérou (viz bod 4.6).

Biotransformace

Amoxicilin je částečně vylučován močí ve formě neaktivní kyseliny penicilinové v množství odpovídajícím 10–25 % podané počáteční dávky. Kyselina klavulanová se u člověka rozsáhle metabolizuje a vylučuje se močí, stolicí a ve formě oxidu uhličitého ve vydechaném vzduchu.

Eliminace

Amoxicilin se vylučuje převážně ledvinami, zatímco kyselina klavulanová se vylučuje ledvinami i extrarenální cestou.

Kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová má u zdravých osob průměrný eliminační poločas přibližně 1 hodinu a průměrnou celkovou clearance přibližně 25 l/hodinu. Přibližně 60–70 % amoxicilinu a přibližně 40–65 % kyseliny klavulanové se vyloučí v nezměněné formě močí během prvních 6 hodin po podání jedné tablety amoxicilinu/kyseliny klavulanové 250 mg/125 mg nebo 500 mg/125 mg. Na základě různých studií činilo vylučování močí v průběhu 24 hodin 50–85 % pro amoxicilin a 27–60 % pro kyselinu klavulanovou. V případě kyseliny klavulanové je největší podíl léčiva vyloučen v průběhu prvních 2 hodin po podání.

Současné podání probenecidu prodlužuje vylučování amoxicilinu, ale neprodlužuje renální vylučování kyseliny klavulanové (viz bod 4.5).

Věk

Eliminační poločas amoxicilinu je u dětí ve věku od přibližně 3 měsíců do 2 let podobný eliminačnímu poločas u starších dětí a dospělých. U velmi malých dětí (včetně nedonošených novorozenců) nemá v prvním měsíci života interval podávání překročit dvě dávky denně vzhledem k nezralosti renální cesty vylučování. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je větší pravděpodobnost snížené renální funkce, je třeba určovat dávku s opatrností a může být užitečné sledovat renální funkci.

Pohlaví

Při perorálním podávání amoxicilinu/kyseliny klavulanové zdravým mužům a ženám nemělo pohlaví významný vliv na farmakokinetiku amoxicilinu ani kyseliny klavulanové.

Porucha funkce ledvin

Celková sérová clearance amoxicilinu/kyseliny klavulanové se snižuje proporcionálně se snižující se renální funkcí. Snížení clearance je významnější u amoxicilinu než u kyseliny klavulanové, neboť amoxicilin je vylučován ledvinami ve větší míře. Dávkování při poruše funkce ledvin je tedy třeba upravit tak, aby se zabránilo nepřiměřené akumulaci amoxicilinu, a přitom byly udrženy adekvátní hladiny kyseliny klavulanové (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Pacienti s poruchou funkce jater mají být léčeni s opatrností a jaterní funkce mají být monitorovány v pravidelných intervalech.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie toxicity po opakovaném podávání amoxicilinu/kyseliny klavulanové psům prokázala žaludeční podráždění, zvracení a změnu barvy jazyka.

Studie kancerogenity nebyly s kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová ani s jednotlivými složkami prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Xanthanová klovatina (E 415)

Hypromelosa 2910

Dihydrát sodné soli sacharinu (E 954)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Oxid křemičitý (E 551)

Jahodové aroma (maltodextrin, sacharóza, propylenglykol (E 1520), kyselina octová (E 260), modifikovaný kukuřičný škrob (E 1450))

Broskvové aroma (propylenglykol (E 1520), maltodextrin, arabská klovatina (E 414)

Citronové aroma (maltodextrin, arabská klovatina (E 414), kyselina askorbová (E 300))

Kyselina jantarová (E 363)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek: 2 roky

Po rekonstituci: 7 dnů při uchovávání v chladničce (2 °C–8 °C)

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hnědé, poloprůhledné lahvičky ze skla třídy III o objemu 100 ml nebo 200 ml obsahující prášek pro přípravu 70 ml nebo 140 ml suspenze. Lahvičky jsou uzavřeny bílým hliníkovým uzávěrem garantujícím neporušenost obalu a opatřeny těsněním z netoxického polyethylenu (LDPE).

Součástí balení je perorální stříkačka s rozmezím dávkování od 0,5 ml do 10 ml po 0,5ml dílcích.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím zkontrolujte, zda je pečeť uzávěru neporušená. Zatrepejte důkladně lahvičkou, aby byl práškový obsah volně sytký. Přidejte objem pitné vody (tak, jak je uvedeno níže), otočte lahvičku dnem vzhůru a důkladně protřepejte.

Síla	Objem pitné vody, potřebný k rekonstituci (ml)	Konečný objem rekonstituované perorální suspenze (ml)
400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml	60	70
	120	140

Alternativní postup: zatřepejte lahvičkou, aby se prášek uvolnil, potom naplňte lahvičku pitnou vodou těsně pod rysku. Otočte lahvičku dnem vzhůru a důkladně protřepejte, pak doplňte pitnou vodou přesně po rysku. Otočte lahvičku dnem vzhůru a znovu důkladně protřepejte.

Před každým použitím je nutné lahvičku dobře protřepat.

Perorální suspenze je bílá až téměř bílá suspenze s charakteristickou vůní.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medochemie Bohemia, spol. s r.o., Vyskočilova 1566, 140 00 Praha 4 - Michle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/799/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 5. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 11. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 2. 2023