

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aucilak 875 mg/125 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 875 mg amoxicilinu ve formě trihydrátu amoxicilinu a 125 mg kyseliny klavulanové ve formě kalium-klavulanátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá až téměř bílá bikonvexní potahovaná tableta ve tvaru tobolky s rozměry přibližně 21,50 mm x 10,00 mm ± 0,20 mm s vyraženým „C“ na jedné a „49“ na druhé straně půlicí rýhy na jedné straně tablety a hladké na druhé straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

- Akutní bakteriální sinusitida (vhodným způsobem diagnostikovaná)
- Akutní otitis media
- Akutní exacerbace chronické bronchitidy (vhodným způsobem diagnostikovaná)
- Komunitní pneumonie
- Cystitida
- Pyelonefritida
- Infekce kůže a měkkých tkání, zejména flegmóna, pokousání zvířaty, závažný dentální absces se šířící se flegmónou
- Infekce kostí a kloubů, zejména osteomyelitida

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení 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 vyjádřeny na základě obsahu jednotlivé složky.

Při stanovování dávky přípravku Aucilak k léčbě individuálních infekcí je třeba vzít v úvahu:

- očekávané patogeny a jejich pravděpodobnou citlivost na antibiotikum (viz bod 4.4),

- závažnost a místo infekce,
- věk, tělesnou hmotnost a renální funkce pacienta, jak je uvedeno níže.

V případě potřeby je třeba zvážit použití alternativních forem podobných léčivých přípravků (např. těch s vyšším obsahem amoxicilinu a/nebo různými poměry amoxicilinu a kyseliny klavulanové) (viz body 4.4 a 5.1).

Pro dospělé, dospívající a děti s tělesnou hmotností ≥ 40 kg poskytuje t přípravek Aucilak celkovou denní dávku 1 750 mg amoxicilinu/250 mg kyseliny klavulanové při podávání dvakrát denně a 2 625 mg amoxicilinu/375 mg kyseliny klavulanové při podávání třikrát denně při doporučeném podávání uvedeném níže.

Pro děti s tělesnou hmotností < 40 kg poskytuje tato forma přípravku Aucilak maximální denní dávku 1 000–2 800 mg amoxicilinu/143–400 mg kyseliny klavulanové, pokud je podávána podle doporučení níže. Pokud se má za to, že je nutná vyšší denní dávka amoxicilinu, doporučuje se zvolit jiný léčivý přípravek, aby se zabránilo podávání zbytečně vysokých denních dávek kyseliny klavulanové (viz body 4.4 a 5.1).

Délka léčby má být určena podle odpovědi pacienta na léčbu. Některé infekce (např. osteomyelitida) vyžadují delší dobu léčby. Léčba nemá být bez kontroly prodloužena na více než 14 dní (viz bod 4.4 týkající se prodloužené léčby).

Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností ≥ 40 kg

Doporučené dávky:

- běžné dávky (pro všechny indikace): 875 mg/125 mg dvakrát denně;
- vyšší dávka (zejména u infekcí jako je otitis media, sinusitida, infekce dolních cest dýchacích a infekce močových cest): 875 mg/125 mg třikrát denně.

Děti s tělesnou hmotností < 40 kg

Doporučené dávky:

- 25 mg/3,6 mg/kg/den až 45 mg/6,4 mg/kg/den užívané ve dvou dílčích dávkách;
- u některých infekcí (jako je otitis media, sinusitida a infekce dolních cest dýchacích) lze zvážit dávku až 70 mg/10 mg/kg/den užívaných ve dvou dílčích dávkách.

Vzhledem k tomu, že tablety nelze dělit, nesmí být děti s tělesnou hmotností méně než 25 kg léčeny přípravkem Aucilak.

Děti s tělesnou hmotností nižší než 25 kg mají být přednostně léčeny léčivými přípravky v jiné lékové formě (. suspenze).

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

Neexistují žádné klinické údaje o podávání amoxicilinu/kyseliny klavulanové s poměrem léčivých látek 7:1 dětem mladším než 2 měsíce. Doporučení pro dávkování u této populace proto nelze učinit.

Níže uvedená tabulka uvádí přijatou dávku (mg/kg tělesné hmotnosti) u dětí s tělesnou hmotností 25 kg až 40 kg po podání jedné tablety o síle 875 mg/125 mg.

Tělesná hmotnost [kg]	40	35	30	25	Doporučená jednotlivá dávka [mg/kg tělesné hmotnosti] (viz výše)
Amoxicilin [mg/kg tělesné hmotnosti] v jednorázové dávce (1 potahovaná tableta)	21.9	25.0	29.2	35.0	12.5 – 22.5 (až do 35)
Kyselina klavulanová [mg/kg tělesné hmotnosti] v jednorázové dávce (1 potahovaná tableta)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.8 – 3.2 (až do 5)

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

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

U pacientů s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min se podávání amoxicilinu/kyseliny klavulanové s poměrem amoxicilinu a kyseliny klavulanové 7:1 nedoporučuje, protože nejsou k dispozici žádná doporučení pro úpravu dávky.

Porucha funkce jater

Přípravek je nutné podávat s opatrností a sledovat v pravidelných intervalech jaterní funkce (viz body 4.3 a 4.4).

Způsob podání

Aucilak je určen k perorálnímu podání.

Aucilak má být podáván s jídlem, aby se minimalizovala potenciální gastrointestinální intolerance.

Terapii lze zahájit parenterálně dle SmPC pro léčivý přípravek v intravenózní lékové formy a dále pokračovat perorálně podávaným přípravkem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky, na kterýkoli penicilin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná okamžitá hypersenzitivní reakce (např. anafylaxe) na jiná beta-laktamová antibiotika (např. cefalosporin, karbapenem nebo monobaktam) v anamnéze.

Žloutenka/porucha funkce jater v souvislosti s užitím amoxicilinu/kyseliny klavulanové (viz bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby amoxicilinem/kyselinou klavulanovou je třeba pečlivě zjistit předchozí hypersenzitivní reakce na peniciliny, cefalosporiny nebo jiná beta-laktamová antibiotika (viz body 4.3 a 4.8).

U pacientů léčených peniciliny byly hlášeny závažné a ojediněle fatální hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktoidních a závažných kožních nežádoucích reakcí). Hypersenzitivní reakce mohou také progredovat do Kounisova syndromu, závažné alergické reakce, která může vést k infarktu myokardu (viz bod 4.8). Tyto reakce se častěji vyskytují u jedinců s anamnézou hypersenzitivity na penicilin a atopického ekzému. Pokud dojde k alergické reakci, musí být léčba amoxicilinem/kyselinou klavulanovou přerušena a musí být zahájena odpovídající alternativní léčba.

Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky (DIES, *drug-induced enterocolitis syndrome*) byl hlášen hlavně u dětí léčených amoxicilinem/klavulanátem (viz bod 4.8). DIES je alergická reakce, jejíž hlavním příznakem je prodloužené zvracení (1–4 hodiny po požití 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, je třeba zvážit přechod z amoxicilinu/kyseliny klavulanové na amoxicilin v souladu s oficiálními doporučeními.

Tato forma přípravku Aucilak není vhodná k použití, pokud existuje vysoké riziko, že předpokládané patogeny mají rezistenci na beta-laktamy, která není zprostředkována beta-laktamázi citlivými na inhibici kyselinou klavulanovou. Tato forma se nemá používat k léčbě infekce bakterií *S. pneumoniae* rezistentní na penicilin.

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

Kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová nemá být podávána pacientům s podezřením na infekční mononukleózu, protože po užití amoxicilinu byl u těchto pacientů pozorován výskyt morbiliformní vyrážky.

Současné užívání alopurinolu s amoxicilinem může zvýšit pravděpodobnost alergických kožních reakcí.

Dlouhodobé užívání může příležitostně vést k přemnožení necitlivých mikroorganismů.

Výskyt horečnatého generalizovaného erytému spojeného s pustulami na začátku léčby může být příznakem akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.8). Tato reakce vyžaduje přerušení léčby přípravkem Aucilak a jakékoli následné podávání amoxicilinu je kontraindikováno.

Kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová má být používána s opatrností u pacientů s prokázanou poruchou funkce jater (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 známkami a příznaky obvykle objevují v průběhu léčby nebo krátce po léčbě, ale v některých případech se mohou objevit až za několik týdnů po skončení léčby. Obvykle bývají reverzibilní. Jaterní příznaky 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 ovlivňujícími jaterní funkce (viz bod 4.8).

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

Během dlouhodobé léčby se doporučuje sledovat pravidelně funkce jednotlivých orgánových systémů, včetně ledvin, jater a krvetvorby.

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

U pacientů s poruchou funkce ledvin má být dávka upravena podle závažnosti poruchy (viz bod 4.2).

U pacientů se sníženou diurézou byla velmi vzácně zaznamenána krystalurie (včetně akutního poškození ledvin), a to zejména při parenterální léčbě. Při podávání vysokých dávek amoxicilinu je vhodné udržovat dostatečný příjem tekutin a výdej moči, aby se snížila pravděpodobnost amoxicilinové krystalurie. 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 glukózové oxidázy, protože při použití jiných než enzymatických metod může dojít k falešně pozitivním výsledkům.

Přítomnost kyseliny klavulanové v přípravku Aucilak může způsobit nespecifickou vazbu IgG a albuminu na membránu červených krvinek vedoucí k falešné pozitivitě Coombsova testu.

Byly hlášeny případy pozitivita testů za použití Bio-Red 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-Red 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 méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 byly nicméně popsány případy zvýšeného mezinárodního normalizovaného poměru u pacientů dlouhodobě užívajících acenokumarol nebo warfarin s předepsanou léčbou amoxicilinem. Pokud je současné užívání nezbytné, musí být při současném podávání 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 exkreci methotrexátu, což může vést k potenciálnímu zvýšení jeho toxicity.

Probenecid

Souběžné podávání probenecidu se nedoporučuje. Probenecid snižuje renální tubulární sekreci amoxicilinu, což může vést ke zvýšeným a přetrvávajícím hladinám amoxicilinu v krvi.

Mofetil-mykofenolát

U pacientů užívajících mofetil-mykofenolát byl při současném 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. Studie u žen s předčasnou rupturou plodových obalů porodu ukázala, že může být souvislost mezi profylaktickým podáváním amoxicilinu/kyseliny klavulanové a zvýšeným rizikem nekrotizující enterokolitidy novorozenců. Přípravek se nedoporučuje podávat během těhotenství, pokud to lékař nepovažuje za naprosto nezbytné.

Kojení

Obě léčivé látky jsou vylučovány do mateřského mléka (není známo, zda má kyselina klavulanová nějaké účinky na kojence). Důsledkem může být výskyt průjmu a mykotických infekcí sliznic u kojenců, což někdy může vést k nutnosti přerušení kojení. V úvahu je třeba vzít možnost rizika senzibilizace. 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, závratě, křeče), které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou průjem, nauzea a zvracení.

Nežádoucí účinky zaznamenané v průběhu klinických studií a po uvedení přípravků obsahujících amoxicilin/klavulanovou kyselinu na trh seřazené podle MedDRA systémově-orgánové klasifikace jsou uvedeny níže.

Pro určování 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 $< 1/1000$)

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 anemie	Není známo
Prodloužení krvácivosti 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	
Závratě	Méně časté
Bolest hlavy	Méně časté
Reverzibilní hyperaktivita	Není známo
Křeče ²	Není známo
Aseptická meningitida	Není známo
Srdeční poruchy	

<u>Kounisův syndrom</u>	Není známo
Gastrointestinální poruchy	
Průjem	Velmi časté
Nauzea ³	Časté
Zvracení	Časté
Poruchy trávení	Méně časté
Kolitida spojená s léčbou antibiotiky ⁴	Není známo
Černé zbarvení jazyka, který se zdá být ochlupený	Není známo
Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky	Není známo
Akutní pankreatitida	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	
Zvýšení hladin AST a/nebo ALT ⁵	Méně časté
Hepatitida ⁶	Není známo
Cholestatická žloutenka ⁶	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně⁷	
Kožní vyrážka	Méně časté
Pruritus	Méně časté
Urtikarie	Méně časté
Erythema multiforme	Vzácné
Stevensův-Johnsonův syndrom	Není známo
Toxická epidermální nekrolýza	Není známo
Bulózní exfoliativní dermatitida	Není známo
Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) ¹	Není známo
Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)	Není známo
Lineární IgA bulózní dermatóza	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	
Intersticiální nefritida	Není známo
Krystalurie ⁹ (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 s jídlem. ⁴ Včetně pseudomembranózní kolitidy a hemoragické kolitidy (viz bod 4.4). ⁵ U pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky bylo zaznamenáno mírné zvýšení 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 se léčba přerušit (viz bod 4.4). ⁸ Viz bod 4.9 ⁹ Viz bod 4.4 ¹⁰ Viz body 4.3 a 4.4	

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 předávkování

Mohou být patrné gastrointestinální příznaky a porucha vodní a elektrolytové rovnováhy. Byla pozorována krystalurie amoxicilinu, v některých případech vedoucí k selhání ledvin (viz bod 4.4).

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

Byly hlášeny případy precipitace amoxicilinu v močových katetrech, převážně po intravenózním podání vysokých dávek. Je třeba pravidelně kontrolovat průchodnost (viz bod 4.4).

Léčba intoxikace

Gastrointestinální příznaky lze léčit symptomaticky, přičemž je třeba věnovat pozornost rovnováze voda/elektrolyt.

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), který inhibuje jeden nebo více enzymů (často označovaných jako proteiny vázající penicilin, PBP) v biosyntetické dráze bakteriálního peptidoglykanu, který je integrální strukturální složkou bakteriální buněčné stěny. Inhibice syntézy peptidoglykanu vede k oslabení buněčné stěny, které je obvykle následováno buněčným rozpadem a smrtí bakterie.

Amoxicilin je náchylný k degradaci beta-laktamázi produkovanými rezistentními bakteriemi, a proto spektrum aktivity samotného amoxicilinu nezahrnuje organismy, které tyto enzymy produkují.

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

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

Mechanismy rezistence

Dva hlavní mechanismy rezistence na amoxicilin/kyselinu klavulanovou jsou:

- Inaktivace bakteriálními beta-laktamázi, které samy nejsou inhibovány kyselinou klavulanovou, včetně tříd B, C a D.
- Změny v proteinech PBP, které snižují afinitu antibakteriální látky k cílové buňce. Nepropustnost bakteriální stěnou nebo mechanismus efluxní pumpy mohou způsobit bakteriální rezistenci nebo se na ní podílet, zejména u gramnegativních bakterií.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti amoxicilinu/kyseliny klavulanové tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC):

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalence rezistence se může u jednotlivých druhů místně i časově lišit a jsou žádoucí lokální informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Pokud je místní prevalence rezistence taková, že použití léčiva je přinejmenším u některých typů infekcí sporné, je třeba vyhledat odbornou radu.

<p>Obvykle citlivé druhy</p> <p><u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin)[‡] Koaguláza-negativní stafylokoky (citlivé na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> a další beta-hemolytické streptokoky Viridující streptokoky</p> <p><u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Anaerobní mikroorganismy</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p>Druhy, u kterých může být získaná rezistence problémem</p> <p><u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecium</i>[§]</p> <p><u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p>Přirozeně rezistentní organismy</p> <p><u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Další mikroorganismy</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>

[§]Přirozená střední citlivost při absenci získaného mechanismu rezistence.
[‡]Všechny meticilin-rezistentní stafylokoky jsou rezistentní vůči amoxicilinu/kyselině klavulanové.
¹K léčbě infekcí způsobených *Streptococcus pneumoniae* rezistentním na penicilin nemá být použita tato forma amoxicilinu/kyseliny klavulanové (viz body 4.2 a 4.4).
²Kmeny se sníženou vnímavostí byly v některých zemích EU hlášeny s frekvencí vyšší než 10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Amoxicilin a kyselina klavulanová jsou plně disociovány ve vodném roztoku při fyziologickém pH. Obě složky se po perorálním podání rychle a dobře absorbují. Po perorálním podání je biologická dostupnost amoxicilinu a kyseliny klavulanové přibližně 70%. Plazmatické profily obou složek jsou podobné a doba do dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max}) je v každém případě přibližně jedna hodina.

Farmakokinetické výsledky studie, ve které byla kombinace amoxicilinu/kyseliny klavulanové (tablety o síle 875 mg/125 mg podávané dvakrát denně) podávána nalačno skupinám zdravých dobrovolníků, jsou uvedeny níže.

Průměrné (\pm SD) hodnoty farmakokinetických parametrů					
Podaná léčivá látka/ léčivé látky	Dávka	C_{max}	T_{max} *	AUC _(0-24h)	$T_{1/2}$
	(mg)	((μ g /ml)	(h)	((μ g.h/ml)	(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 kombinací amoxicilinu/kyseliny klavulanové jsou podobné jako při perorálním podání ekvivalentních dávek samotného amoxicilinu nebo samotné kyseliny klavulanové.

Distribuce

Asi 25 % celkové plazmatické kyseliny klavulanové a 18 % celkového plazmatického amoxicilinu se váže na proteiny. Zdánlivý distribuční objem je přibližně 0,3-0,4 l/kg u amoxicilinu a přibližně 0,2 l/kg u kyseliny klavulanové.

Po intravenózním podání byly amoxicilin i kyselina klavulanová nalezeny ve žlučníku, břišní tkáni, kůži, tuku, svalových tkáních, synoviální a peritoneální tekutině, žluči a hnisu. Amoxicilin se dostatečně nedistribuuje do mozkomíšního moku.

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána významná tkáňová retence metabolitů žádné z léčivých látek. Amoxicilin, stejně jako většinu penicilinů, lze detekovat v mateřském mléce. Stopová množství kyseliny klavulanové lze detekovat také v mateřském mléce (viz bod 4.6).

Bylo prokázáno, že amoxicilin i kyselina klavulanová procházejí placentární bariérou (viz bod 4.6).

Biotransformace

Amoxicilin je částečně vylučován močí jako neaktivní kyselina penicilinová v množství odpovídajícím až 10 až 25 % počáteční dávky. Kyselina klavulanová je u člověka extenzivně metabolizována a eliminována močí a stolicí jako oxid uhličitý ve vydechaném vzduchu.

Eliminace

Hlavní cesta eliminace amoxicilinu je ledvinami, zatímco kyselina klavulanová je vylučována jak renální, tak extrarenální cestou.

Amoxicilin/kyselina klavulanová má u zdravých osob průměrný eliminační poločas ;přibližně jednu hodinu a průměrnou celkovou clearance přibližně 25 l/h. Přibližně 60 až 70 % amoxicilinu a přibližně 40 až 65 % kyseliny klavulanové se eliminuje v nezměněné podobě močí během prvních 6 hodin po podání jedné tablety obsahující amoxicilin/kyselinu klavulanovou v dávce 250 mg/125 mg nebo 500 mg/125 mg. Různé studie zjistily, že vylučování močí je 50–85 % u amoxicilinu a 27–60 % u kyseliny klavulanové během 24 hodin. V případě kyseliny klavulanové se největší množství léčiva vyloučí během prvních 2 hodin po podání.

Současné užívání probenecidu zpomaluje vylučování amoxicilinu, ale nezpomaluje renální exkreci kyseliny klavulanové (viz bod 4.5).

Věk

Eliminační poločas amoxicilinu je podobný u dětí ve věku přibližně 3 měsíců až 2 let a starších dětí a dospělých. U velmi malých dětí (včetně předčasně narozených novorozenců) v prvním týdnu života nemá interval podávání překročit podávání dvakrát denně z důvodu nezralosti renální cesty eliminace. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je pravděpodobnější snížená funkce ledvin, je třeba věnovat pozornost výběru dávky a může být užitečné sledovat funkci ledvin.

Pohlaví

Po perorálním podání amoxicilinu/kyseliny klavulanové zdravým mužům a ženám nemá pohlaví žádný významný vliv na farmakokinetiku amoxicilinu ani kyseliny klavulanové.

Porucha funkce ledvin

Celková sérová clearance amoxicilinu/kyseliny klavulanové klesá úměrně se snižující se funkcí ledvin. Snížení clearance léčiva je výraznější u amoxicilinu než u kyseliny klavulanové, protože vyšší podíl amoxicilinu je vylučován ledvinami. Dávky při poruše funkce ledvin proto musí zabránit nežádoucí akumulaci amoxicilinu při zachování adekvátních hladin kyseliny klavulanové (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater má být prováděno 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 opakovaných dávkách provedené u psů s amoxicilinem/kyselinou klavulanovou prokázaly podráždění žaludku a zvracení a změnu barvy jazyka.

Studie karcinogenity nebyly provedeny s amoxicilinem/kyselinou klavulanovou nebo jejich složkami.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza 200 XLM
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Bezvodý koloidní oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza 2910

Oxid titaničitý (E 171)

Ethylcelulóza

Triacetin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření vāčku: 45 dní

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Před prvním otevřením:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Po prvním otevření vāčku:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVDC/PVC//Al blistr v Al ochranném vāčku, krabička.

Velikost balení: 7, 14 nebo 21 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město

110 00 Praha 1

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/204/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 1. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 1. 2025