

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla 1 000 mg/200 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg amoxicilínu (vo forme sodnej soli amoxicilínu) a 200 mg kyseliny klavulanovej (vo forme klavulanátu draselného).

#### Pomocné látky so známym účinkom

Jedna injekčná liekovka obsahuje 62,9 mg (2,7 mmol) sodíka a 39,1 mg (1 mmol) draslíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.  
Biely alebo takmer biely prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých a detí (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1):

- závažné infekcie ucha, nosa a hrdla (napr. mastoiditída, peritonzilárne infekcie, epiglottitída a sinusitída, ak sú sprevádzané závažnými systémovými prejavmi a príznakmi),
- akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikované),
- pneumónia získaná v komunite,
- cystitída,
- pyelonefritída,
- infekcie kože a mäkkých tkanív, najmä celulitída, pohryznutie zvieratami, závažný dentálny absces so šíriacou sa celulitídou,
- infekcie kostí a kĺbov, najmä osteomyelitída,
- intraabdominálne infekcie,
- infekcie ženských pohlavných orgánov.

Profylaxia infekcií spojených s rozsiahlymi chirurgickými zákrokmi u dospelých, akými sú chirurgické zákroky zahŕňajúce:

- gastrointestinálny trakt,
- panvovú dutinu,
- hlavu a krk,
- žlčové cesty.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne usmernenia o správnom používaní antibiotík.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

Dávky sú vo všetkých častiach vyjadrené vo vzťahu k obsahu amoxicilínu/kyseliny klavulánovej s výnimkou prípadov, keď sú dávky uvedené ako jednotlivé zložky.

Pri výbere dávky tohto lieku na liečbu príslušnej infekcie je potrebné vziať do úvahy:

- predpokladané patogény a ich pravdepodobnú citlivosť na antibiotiká (pozri časť 4.4),
- závažnosť a miesto infekcie,
- vek, telesnú hmotnosť a funkciu obličiek pacienta tak, ako je uvedené nižšie.

Podľa potreby sa má zvážiť použitie alternatívnych liekových foriem amoxicilínu/kyseliny klavulánovej (napr. takých, ktoré poskytujú vyššie dávky amoxicilínu a/alebo rozdielny pomer amoxicilínu ku kyseline klavulánovej) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Liek Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla 1 000 mg/200 mg prášok na injekčný/infúzny roztok poskytuje celkovú dennú dávku 3 000 mg amoxicilínu a 600 mg kyseliny klavulánovej, keď sa podáva tak, ako je odporúčané nižšie. Ak sa zväží, že je potrebná vyššia denná dávka amoxicilínu, odporúča sa zvoliť alternatívnu intravenóznou liekovú formu amoxicilínu/kyseliny klavulánovej, aby sa predišlo podávaniu zbytočne vysokých denných dávok kyseliny klavulánovej.

Dĺžka liečby sa má stanoviť na základe odpovede pacienta. Niektoré infekcie (napr. osteomyelitída) vyžadujú dlhšiu dobu liečby. Liečba nemá trvať dlhšie ako 14 dní bez ďalšieho prehodnotenia (pozri časť 4.4 o predĺženej liečbe).

Je potrebné vziať do úvahy lokálne usmernenia o vhodnej frekvencii dávkovania amoxicilínu/kyseliny klavulánovej.

### Dospelí a deti s telesnou hmotnosťou $\geq 40$ kg

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

Profylaxia pri chirurgických zákrokoch	<p>Pri zákrokoch trvajúcich menej ako 1 hodinu je odporúčaná dávka lieku Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla 1 000 mg/200 mg až 2 000 mg/200 mg podávaná pri navodení anestézie (dávky 2 000 mg/200 mg možno dosiahnuť použitím alternatívnej intravenóznej liekovej formy amoxicilínu/kyseliny klavulánovej).</p> <p>Pri zákrokoch trvajúcich dlhšie ako 1 hodinu je odporúčaná dávka lieku Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla 1 000 mg/200 mg až 2 000 mg/200 mg podávaná pri navodení anestézie, s maximálne 3 dávkami 1 000 mg/200 mg počas 24 hodín.</p> <p>Jasné klinické prejavy infekcie pri operácii budú vyžadovať bežnú pooperačnú intravenóznou alebo perorálnu liečbu.</p>
--	--

### Deti s telesnou hmotnosťou $< 40$ kg

Odporúčané dávky:

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

### Starší pacienti

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

#### Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky vychádza z maximálnej odporúčanej hladiny amoxicilínu.

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

*Dospelí a deti s telesnou hmotnosťou  $\geq 40$  kg*

CrCl: 10–30 ml/min	Počiatočná dávka 1 000 mg/200 mg a následne 500 mg/100 mg podávaných dvakrát denne.
CrCl < 10 ml/min	Počiatočná dávka 1 000 mg/200 mg a následne 500 mg/100 mg podávaných každých 24 hodín.
Hemodialýza	Počiatočná dávka 1 000 mg/200 mg a následne 500 mg/100 mg podávaných každých 24 hodín, plus dávka 500 mg/100 mg na konci dialýzy (pretože sérové koncentrácie amoxicilínu aj kyseliny klavulánovej sú znížené).

*Deti s telesnou hmotnosťou < 40 kg*

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

#### Porucha funkcie pečene

Liek sa má podávať s opatnosťou a sledovať v pravidelných intervaloch funkciu pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Spôsob podávania

Liek Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla je určený na intravenózne použitie.

Liek Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla sa môže podávať buď pomalou intravenóznou injekciou po dobu 3 až 4 minút priamo do žily alebo pomocou katétra, alebo infúziou trvajúcou 30 až 40 minút. Liek Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla nie je vhodný na intramuskulárne podanie.

Deťom mladším ako 3 mesiace sa má tento liek podávať iba infúziou.

Liečba liekom Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla môže byť zahájená intravenóznym podaním prípravku a ukončená vhodnou perorálnou liekovou formou podľa toho, ako je to pre konkrétneho pacienta vhodné.

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

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá, na ktorúkoľvek z penicilínov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

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

Žltáčka/porucha funkcie pečene vyvolaná podaním amoxicilínu/kyseliny klavulánovej v anamnéze (pozri časť 4.8).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

U pacientov liečených penicilínom sa hlásili závažné a ojedinele smrteľné reakcie z precitlivosti (vrátane anafylaktoidných a závažných kožných nežiaducich reakcií). Reakcie z precitlivosti môžu tiež progredovať do Kounisovho syndrómu, závažnej alergickej reakcie, ktorá môže vyústiť do infarktu myokardu (pozri časť 4.8). Tieto reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytujú u jedincov s anamnézou precitlivosti na penicilín a u atopických jedincov. Ak sa vyskytne alergická reakcia, liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa musí ukončiť a začať vhodná alternatívna liečba.

Enterokolitída vyvolaná liekom (Drug-Induced Enterocolis syndrome, DIES) bola hlásená hlavne u detí dostávajúcich amoxicilín/kyselinu klavulánovú (pozri časť 4.8). DIES je alergická reakcia s hlavným príznakom proťahovaného vracania (1 – 4 hodiny po podaní lieku) bez alergických kožných alebo respiračných príznakov. Ďalšie príznaky môžu zahŕňať bolesť brucha, hnačku, hypotenziu alebo leukocytózu s neutrofiliou. Vyskytli sa závažné prípady vrátane progresie do šoku.

V prípade, že sa preukáže, že infekcia je vyvolaná mikroorganizmom (mikroorganizmami) citlivým (citlivými) na amoxicilín, má sa zväziť prechod z liečby amoxicilínom/kyselinou klavulánovou na liečbu amoxicilínom, v súlade s oficiálnym usmernením.

Táto lieková forma lieku Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla nie je vhodná na použitie v prípade, keď existuje vysoké riziko, že predpokladané patogény majú rezistenciu voči betalaktámom, ktorá nie je sprostredkovaná betalaktamázami citlivými na inhibíciu kyselinou klavulánovou. Táto lieková forma nemá byť používaná na liečbu infekcie spôsobenej penicilín-rezistentným *S. pneumoniae*. U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov dostávajúcich vysoké dávky, sa môžu vyskytnúť kŕče (pozri časť 4.8).

Kombinácii amoxicilín/kyselina klavulánová sa treba vyhnúť pri podozrení na infekčnú mononukleózu, keďže v súvislosti s týmto stavom sa po podaní amoxicilínu vyskytla morbiliformná vyrážka.

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

Predĺžené použitie môže ojedinele viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov.

Výskyt horúčkovitého generalizovaného erytému spojeného s výskytom pustúl na začiatku liečby môže byť príznakom akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.8). Táto reakcia vyžaduje ukončenie liečby liekom Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla a je kontraindikáciou akéhokoľvek následného podania amoxicilínu.

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa majú podávať opatrne pacientom s preukázanou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.8).

Hepatálne príhody boli hlásené predovšetkým u mužov a starších pacientov a môžu súvisieť s predĺženou liečbou. Tieto príhody sa veľmi zriedkavo hlásili u detí. U všetkých pacientov sa prejavy a príznaky zvyčajne vyskytnú počas liečby alebo krátko po liečbe, ale v niektorých prípadoch sa nemusia prejaviť skôr ako niekoľko týždňov po skončení liečby. Zvyčajne sú reverzibilné. Hepatálne príhody môžu byť závažné a v extrémne zriedkavých prípadoch boli hlásené

úmrtia. Takmer vždy sa vyskytli u pacientov so závažným základným ochorením alebo u pacientov súbežne užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že majú potenciálne účinky na pečeň (pozri časť 4.8).

Kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík bola hlásená takmer pri všetkých antibakteriálnych liečivách vrátane amoxicilínu a jej rozpätie závažnosti sa pohybuje od miernej až po život ohrozujúcu (pozri časť 4.8). Preto je dôležité vziať túto diagnózu do úvahy u pacientov, ktorí majú hnačku počas alebo po podaní akýchkoľvek antibiotík. Ak sa vyskytne kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík, musí sa liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou ihneď ukončiť, poradiť sa s lekárom a začať vhodná liečba. V takomto prípade sú antiperistaltické lieky kontraindikované.

Počas dlhodobej liečby sa odporúča pravidelné vyhodnocovanie funkcií orgánových systémov vrátane funkcie obličiek, pečene a krvotvorby.

U pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa zriedkavo hlásilo predĺženie protrombínového času. Pri súbežnom predpísaní antikoagulancií sa má vykonávať náležité monitorovanie. Môže byť nutná úprava dávky perorálnych antikoagulancií na udržanie požadovaného stupňa koagulácie (pozri časti 4.5 a 4.8).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebné upraviť dávku podľa stupňa poruchy (pozri časť 4.2).

U pacientov so zníženým výdajom moču sa veľmi zriedkavo pozorovala kryštália (vrátane akútneho poškodenia obličiek), predovšetkým pri parenterálnej liečbe. Počas podávania vysokých dávok amoxicilínu sa odporúča udržiavať dostatočný príjem tekutín a výdaj moču, aby sa znížila možnosť vzniku kryštálie vyvolanej amoxicilínom. U pacientov, ktorí majú v močovom mechúre zavedený katéter, sa má pravidelne kontrolovať jeho priechodnosť (pozri časti 4.8 a 4.9).

Počas liečby amoxicilínom sa majú použiť enzymatické metódy s glukózooxidázou vždy, keď sa robia testy na prítomnosť glukózy v moči, pretože pri použití neenzymatických metód sa môžu vyskytnúť falošne pozitívne výsledky.

Prítomnosť kyseliny klavulánovej v lieku Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla môže spôsobiť nešpecifickú väzbu IgG a albumínu na membrány erytrocytov, čo vedie k falošne pozitívnemu výsledku Coombsovho testu.

U pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou boli hlásené pozitívne výsledky testu pri použití testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA, u ktorých sa následne zistilo, že infekciu vyvolanú kmenom *Aspergillus* nemali. Pri použití testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA boli hlásené skrížené reakcie medzi non-*Aspergillus* polysacharidmi a polyfuranózy. Preto sa majú pozitívne výsledky testu u pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou interpretovať opatrne a majú sa potvrdiť inými diagnostickými metódami.

Tento liek obsahuje 62,9 mg (2,7 mmol) sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 3,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Musí sa vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

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

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Perorálne antikoagulanciá

Perorálne antikoagulanciá a penicilínové antibiotiká sa v praxi používajú v značnej miere bez hlásení o interakcii. V literatúre sa však uvádzajú prípady zvýšeného medzinárodného normalizovaného

pomeru u pacientov, ktorí sú liečení udržiavacou liečbou acenokumarolom alebo warfarínom, a ktorým sa predpísala liečba amoxicilínom. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, po pridaní alebo vysadení amoxicilínu sa má starostlivo sledovať protrombínový čas alebo medzinárodný normalizovaný pomer. Navyše môže byť nutná úprava dávky perorálnych antikoagulancií (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### Metotrexát

Penicilíny môžu znížiť vylučovanie metotrexátu, a tým vyvolať potenciálne zvýšenie jeho toxicity.

#### Probenecid

Súbežné použitie probenecidu sa neodporúča. Probenecid znižuje renálnu tubulárnu sekréciu amoxicilínu. Súbežné použitie probenecidu môže viesť k zvýšeniu a predĺženiu krvných hladín amoxicilínu, nie však kyseliny klavulánovej.

#### Mofetil-mykofenolát

U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom bolo po začatí podávania perorálneho amoxicilínu a kyseliny klavulánovej hlásené zníženie koncentrácie aktívneho metabolitu kyseliny mykofenolovej (mycophenolic acid, MPA) približne o 50 % pred podaním dávky. Zmena hladiny pred podaním dávky nemusí presne zobrazovať zmeny v celkovej expozícii MPA. Preto by za normálnych okolností nemala byť potrebná zmena dávky mofetil-mykofenolátu, pokiaľ nie je prítomný klinický dôkaz o poruche funkcie transplantátu. Počas kombinovanej liečby a krátko po skončení antibiotickej liečby je však potrebné vykonávať starostlivé klinické monitorovanie.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Obmedzené údaje o použití amoxicilínu/kyseliny klavulánovej počas gravidity u ľudí nepreukazujú zvýšené riziko vrodených malformácií. V jednej štúdii u zien s predčasnou ruptúrou fetálnej membrány bolo hlásené, že profylaktická liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou môže súvisieť so zvýšeným rizikom nekrotizujúcej enterokolitídy u novorodencov. Počas gravidity sa odporúča vyhnúť sa použitiu, pokiaľ to lekár nepovažuje za nevyhnutné.

#### Dojčenie

Obe liečivá sa vylučujú do materského mlieka (účinky kyseliny klavulánovej na dojčené dieťa nie sú známe). V dôsledku toho sa u dojčeného dieťaťa môže vyskytnúť hnačka a fungálna infekcia slizníc, a preto dojčenie môže byť potrebné prerušiť. Je potrebné vziať do úvahy možnosť senzibilizácie. Amoxicilín/kyselina klavulánová sa majú používať počas dojčenia len po prehodnotení prínosu/rizika ošetrovujúcim lekárom.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa však vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. alergické reakcie, závraty, kŕče), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi liekovými reakciami (adverse drug reactions, ADR) sú hnačka, nauzea a vracanie.

ADR zaznamenané v klinických štúdiách s amoxicilínom/kyselinou klavulánovou a v rámci pozorovania po uvedení amoxicilínu/kyseliny klavulánovej na trh a zoradené podľa klasifikácie tried orgánových systémov MedDRA, sú uvedené nižšie.

Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov sa použili nasledujúce výrazy: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

<u>Infekcie a nákazy</u>	
Kandidóza kože a slizníc	Časté
Premnoženie necitlivých mikroorganizmov	Neznáme
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>	
Reverzibilná leukopénia (vrátane neutropénie)	Zriedkavé
Trombocytopénia	Zriedkavé
Reverzibilná agranulocytóza	Neznáme
Hemolytická anémia	Neznáme
Predĺženie času krvácania a protrombínového času <sup>1</sup>	Neznáme
<u>Poruchy imunitného systému<sup>10</sup></u>	
Angioneurotický edém	Neznáme
Anafylaxia	Neznáme
Syndróm podobný sérovej chorobe	Neznáme
Hypersenzitívna vaskulitída	Neznáme
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Závrat	Menej časté
Bolesť hlavy	Menej časté
Kŕče <sup>2</sup>	Neznáme
Aseptická meningitída	Neznáme
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>	
Kounisov syndróm	Neznáme
<u>Poruchy ciev</u>	
Tromboflebitída <sup>3</sup>	Zriedkavé
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	
Hnačka	Časté
Nauzea	Menej časté
Vracanie	Menej časté
Porucha trávenia	Menej časté
Kolitída spojená s antibiotikami <sup>4</sup>	Neznáme
Enterokolitída vyvolaná liekom	Neznáme
Akútna pankreatitída	Neznáme
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>	
Vzostup hodnôt AST a/alebo ALT <sup>5</sup>	Menej časté
Hepatitída <sup>6</sup>	Neznáme
Cholestatická žltáčka <sup>6</sup>	Neznáme
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva<sup>7</sup></u>	
Kožná vyrážka	Menej časté
Pruritus	Menej časté
Urtikária	Menej časté
Multiformný erytém	Zriedkavé
Stevensov-Johnsonov syndróm	Neznáme
Toxická epidermálna nekrolýza	Neznáme

Bulózna exfoliatívna dermatitída	Neznáme
Akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP) <sup>9</sup>	Neznáme
Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)	Neznáme
IgA lineárna dermatóza	Neznáme
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
Intersticiálna nefritída	Neznáme
Kryštalúria (vrátane akútneho poškodenia obličiek) <sup>8</sup>	Neznáme
<sup>1</sup> Pozri časť 4.4 <sup>2</sup> Pozri časť 4.4 <sup>3</sup> V mieste podania injekcie <sup>4</sup> Vrátnane pseudomembranóznej kolitídy a hemoragickej kolitídy (pozri časť 4.4) <sup>5</sup> U pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami bolo zaznamenané mierne zvýšenie AST a/alebo ALT, ale význam týchto zistení nie je známy. <sup>6</sup> Tieto udalosti boli zaznamenané u ďalších penicilínov a cefalosporínov (pozri časť 4.4). <sup>7</sup> Ak dôjde k výskytu hypersenzitívnej dermatitídy, musí sa liečba ukončiť (pozri časť 4.4). <sup>8</sup> Pozri časť 4.9 <sup>9</sup> Pozri časť 4.4 <sup>10</sup> Pozri časti 4.3 a 4.4	

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

#### 4.9 Predávkovanie

##### Príznaky a prejavy predávkovania

Môžu sa objaviť gastrointestinálne symptómy a poruchy rovnováhy tekutín a elektrolytov. Pozorovala sa amoxicilínová kryštalúria, ktorá v niektorých prípadoch viedla k zlyhaniu obličiek (pozri časť 4.4).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u tých, ktorí sú liečení vysokými dávkami, sa môžu vyskytnúť kŕče.

Hlásilo sa, že amoxicilín sa môže vyvráť v močovom katétri, a to predovšetkým po intravenóznom podaní veľkých dávok. Priechodnosť katétra je potrebné pravidelne kontrolovať (pozri časť 4.4).

##### Liečba predávkovania

Gastrointestinálne symptómy možno liečiť symptomaticky, so zreteľom na rovnováhu vody/elektrolytov.

Amoxicilín/kyselinu klavulanovú možno odstrániť z krvného obehu hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kombinácie penicilínov, vrátane inhibítorov betalaktamáz;  
ATC kód: J01CR02.



### Mechanizmus účinku

Amoxicilín je polosyntetický penicilín (betalaktámové antibiotikum), ktorý inhibuje jeden alebo viaceré enzýmy (často označované ako proteíny viažuce penicilín, PBP) biosyntetickej dráhy bakteriálneho peptidoglykánu, ktorý je integrálnou štrukturálnou zložkou bakteriálnej bunkovej steny. Inhibícia syntézy peptidoglykánu vedie k oslabeniu bunkovej steny, po ktorej zvyčajne dochádza k lýze a smrti bunky.

Amoxicilín je náchylný na rozklad betalaktamázami produkovanými rezistentnými baktériami, a preto spektrum účinku samotného amoxicilínu nezahŕňa mikroorganizmy, ktoré produkujú tieto enzýmy.

Kyselina klavulánová je betalaktám, ktorý je štrukturálne príbuzný penicilínom. Inaktivuje niektoré betalaktamázové enzýmy, a tým zabraňuje inaktivácii amoxicilínu. Kyselina klavulánová sama o sebe nevykazuje klinicky prospešný antibakteriálny účinok.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

### Mechanizmus rezistencie

Dva hlavné mechanizmy rezistencie na amoxicilín/kyselinu klavulánovú sú:

- inaktivácia tými bakteriálnymi betalaktamázami, ktoré samy o sebe nie sú inhibované kyselinou klavulánovou, vrátane betalaktamáz triedy B, C a D.
- zmena PBP, ktorá znižuje afinitu antibiotika k cieľovému miestu.

Nepriepustnosť baktérií alebo mechanizmus efluxných púmp môže vyvolať alebo prispieť k bakteriálnej rezistencii, najmä v prípade gramnegatívnych baktérií.

### Hraničné hodnoty

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

Mikroorganizmus	Hraničné hodnoty citlivosti (µg/ml)		
	Citlivé	Stredne citlivé	Rezistentné
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Koaguláza-negatívne stafylokoky <sup>2</sup>	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Gramnegatívne anaeróby <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Grampozitívne anaeróby <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Hraničné hodnoty druhovo nezávislé <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

<sup>1</sup> Uvádzané hodnoty sa týkajú koncentrácií amoxicilínu. Na účely testovania citlivosti je koncentrácia kyseliny klavulánovej pevne stanovená na 2 mg/l.

<sup>2</sup> Hlásené hodnoty sú koncentrácie oxacilínu.

<sup>3</sup> Hraničné hodnoty v tabuľke vychádzajú z hraničných hodnôt ampicilínu.

<sup>4</sup> Hranica rezistencie R > 8 mg/l zaisťuje, že všetky izoláty s mechanizmami rezistencie sú hlásené ako rezistentné.

<sup>5</sup> Hraničné hodnoty v tabuľke vychádzajú z hraničných hodnôt benzylpenicilínu.

Prevalencia rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo líšiť a je potrebné získať lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe ťažkých infekcií. V prípade potreby je potrebné poradiť sa s odborníkom, ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť liečiva je minimálne pri niektorých typoch infekcie sporná.

<u>Zvyčajne citlivé druhy</u>
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín)£ Koaguláza-negatívne stafylokoky (citlivé na meticilín) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> a iné betahemolytické streptokoky Skupina <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> § <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaeróbne mikroorganizmy</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia</u>
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecium</i> §
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Inherentne rezistentné mikroorganizmy</u>
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</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>
<u>Iné mikroorganizmy</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

§ Prirodzená stredná citlivosť v neprítomnosti získaných mechanizmov rezistencie.  
£ Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné voči amoxicilínu/kyseline klavulánovej  
§ Všetky kmene s rezistenciou na amoxicilín, ktorá nie je sprostredkovaná beta-laktamázami, sú rezistentné na amoxicilín/kyselinu klavulánovú.  
<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae*, ktorý je rezistentný voči penicilínu, nemá byť liečený touto liekovou formou amoxicilínu/kyseliny klavulánovej (pozri časti 4.2 a 4.4).  
<sup>2</sup> V niektorých krajinách EÚ boli hlásené kmene so zníženou citlivosťou s frekvenciou vyššou ako 10 %.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Výsledky farmakokinetickej štúdie, v ktorej sa kombinácia amoxicilín/kyselina klavulánová podávala skupinám zdravých dobrovoľníkov v dávkach 500 mg/100 mg alebo 1000 mg/200 mg ako bolusová intravenózna injekcia, sú uvedené nižšie.

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

### Distribúcia

Asi 25 % z celkového množstva kyseliny klavulánovej v plazme a 18 % z celkového množstva amoxicilínu v plazme sa viaže na bielkoviny. Zdanlivý distribučný objem je približne 0,3-0,4 l/kg pri amoxicilíne a približne 0,2 l/kg pri kyseline klavulánovej.

Po intravenóznom podaní sa amoxicilín aj kyselina klavulánová zistili v žľeníku, brušnom tkanive, koži, tukovom a svalovom tkanive, v synoviálnej a peritoneálnej tekutine, v žlči a hnise. Amoxicilín sa v dostatočnej miere nedistribuuje do mozgovomiechovej tekutiny.

Štúdie na zvieratách nepreukázali signifikantnú retenciu žiadneho metabolitu do tkanív. Amoxicilín, ako väčšina penicilínov, môže byť detegovaný v materskom mlieku. V materskom mlieku môžu byť detegované aj stopové množstvá kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.6).

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

### Biotransformácia

Amoxicilín sa čiastočne vylučuje močom vo forme inaktívnej kyseliny penicilínovej v množstve zodpovedajúcom 10 až 25 % úvodnej dávky. Kyselina klavulánová sa u človeka extenzívne metabolizuje a vylučuje sa močom a stolicou a vo forme oxidu uhličitého vo vydychovanom vzduchu.

### Eliminácia

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

U zdravých jedincov je stredný eliminačný polčas amoxicilínu/kyseliny klavulánovej približne jedna hodina a stredný celkový klírens je približne 25 l/h. Približne 60 až 70 % amoxicilínu a približne 40 až 65 % kyseliny klavulánovej sa vylúči v nezmenenej forme močom v priebehu prvých 6 hodín po jednorazovom podaní intravenózne bolusovej injekcie 500/100 mg alebo 1 000/200 mg. Rôzne štúdie zistili, že v priebehu 24 hodín sa močom vylúči 50 až 85 % amoxicilínu a 27 až 60 % kyseliny klavulánovej. V prípade kyseliny klavulánovej sa najväčšie množstvo liečiva vylúči v priebehu prvých 2 hodín po podaní.

Súbežné podanie probenecidu spomaľuje vylučovanie amoxicilínu, ale nespomaľuje vylučovanie kyseliny klavulánovej obličkami (pozri časť 4.5).

### Vek

Eliminačný polčas amoxicilínu u detí vo veku okolo 3 mesiacov až 2 rokov a u starších detí a dospelých je podobný. U veľmi malých detí (vrátane predčasne narodených novorodencov) v prvom týždni života nemá interval podávania prekročiť podávanie dvakrát denne, vzhľadom na nezrelosť renálnej cesty vylučovania. Keďže u starších pacientov existuje vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, dávka sa má zvoliť opatrne a môže byť užitočné sledovať funkciu obličiek.

### Porucha funkcie obličiek

Celkový sérový klírens amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sa znižuje úmerne znižujúcej sa funkcii obličiek. Pokles klírnsu liečiva je výraznejší pri amoxicilíne než pri kyseline klavulánovej, nakoľko amoxicilín sa obličkami vylučuje vo vyššej miere. Pri poruche funkcie obličiek sa preto musia zvoliť také dávky, pri ktorých sa zabráni nadmernej kumulácii amoxicilínu, ale zároveň sa zachovajú dostatočné hladiny kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.2).

### Porucha funkcie pečene

Pacientom s poruchou funkcie pečene sa má liek podávať opatrne a v pravidelných intervaloch sa má sledovať funkcia pečene.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej vykonané na psoch preukázali podráždenie žalúdka a vracanie a zafarbenie jazyka.

Štúdie karcinogenity s amoxicilínom/kyselinou klavulánovou alebo s jeho zložkami sa neuskutočnili.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Žiadne.

### **6.2 Inkompatibility**

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

Liekk Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla sa nesmie miešať s krvnými derivátmi, inými bielkovinovými tekutinami, ako sú proteínové hydrolyzáty, alebo s intravenóznymi lipidovými emulziami. Ak je predpísaný súčasne s aminoglykozidmi, antibiotiká sa nesmú miešať v injekčnej striekačke, v obale na intravenózne tekutiny alebo v dodávaných súpravách, pretože za týchto podmienok dochádza k strate aktivity aminoglykozidu.

Roztoky lieku Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla sa nemajú miešať s infúziami obsahujúcimi glukózu, dextrán alebo hydrogenuhličitan.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Prášok v injekčnej liekovke: 3 roky

Stabilita pripravených roztokov:

Rekonštituované roztoky lieku Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla sú stabilné po dobu 20 minút uchovávané pri izbovej teplote (25 °C) s nasledujúcim rozpúšťadlom: sterilná voda na injekcie. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a bežne nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Zriedené roztoky lieku Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla sú stabilné 3 hodiny uchovávané pri izbovej teplote (25 °C) a 6 hodín uchovávané v chladničke (2 – 8 °C) s nasledujúcimi rozpúšťadlami: 0,9% chloridom sodným na injekciu a sterilnou vodou na injekcie.

Zriedené roztoky lieku Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla sú stabilné 2 hodiny uchovávané pri izbovej teplote (25 °C) s nasledujúcimi rozpúšťadlami: Ringerovým roztokom s mliečnanom (Hartmannov), Ringerovým roztokom a 0,3 % w/v roztokom chloridu draselného a 0,9 % w/v roztokom chloridu sodného.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepožije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C, ak rekonštitúcia a riedenie neprebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

20 ml injekčná liekovka z číreho skla typu II (Ph. Eur.) s červenou chlórbutylovou zátkou a hliníkovým viečkom s fialovým polypropylénovým krytom.

Balenia po 1, 5, 10, 20, 50 alebo 100 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte.

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

### Príprava roztokov na intravenóznou injekciu

Bežným rozpúšťadlom je voda na injekcie. Liek Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla 1 000 mg/200 mg sa má rozpustiť v 20 ml rozpúšťadla. Tým sa získa približne 20,9 ml roztoku pre jednorazové použitie. Počas rekonštitúcie sa môže, ale nemusí objaviť prechodné ružové zafarbenie. Rekonštituované roztoky sú zvyčajne bezfarebné až žltej farby.

Liek Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla sa má podať do 20 minút od rekonštitúcie.

### Príprava roztokov na intravenóznou infúziou

Injekčné liekovky lieku Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla nie sú vhodné pre viacdávkové použitie.

Liek Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla sa má rekonštituovať tak, ako je popísané vyššie pre injekciu. Rekonštituovaný roztok má ihneď pridať do 100 ml infúznej tekutiny pomocou minivaku alebo in-line byrety.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Olikla s.r.o., Náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0054/22-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. marca 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2023