

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

MEDOCLAV 375 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta lieku MEDOCLAV 375 mg obsahuje amoxicilín 250 mg (vo forme trihydrátu amoxicilínu) a kyselinu klavulánovú 125 mg (vo forme klavulanátu draselného).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Biele, filmom obalené tablety, kapsulovitého tvaru, konvexné, na jednej strane s deliacou ryhou, na druhej strane s označením MC, s priemerom jadra 17,5 mm x 8 mm.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

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

- Akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná)
- Cystitída
- Pyelonefritída
- Celulitída
- Pohryznutie zvierat'om
- Ťažký dentálny absces so šíriacou sa celulitídou

Do úvahy sa má vziať oficiálne usmernenie o náležitom používaní antibakteriálnych látok.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dávky sú všade vyjadrené v zmysle obsahu amoxicilínu/kyseliny klavulánovej, okrem prípadov, v ktorých sú dávky vyjadrené v zmysle jednotlivej zložky.

Dávka lieku MEDOCLAV, ktorá sa zvolí na liečbu individuálnej infekcie, musí zohľadňovať:

- Predpokladané patogény a ich pravdepodobnú citlivosť na antibakteriálne látky (pozri časť 4.4)

- Závažnosť infekcie a miesto infekcie
- Vek, telesnú hmotnosť a funkciu obličiek pacienta, ako je uvedené nižšie.

V prípade potreby sa má zvážiť použitie alternatívnych foriem lieku MEDOCLAV (napr. takých, ktoré poskytujú vyššie dávky amoxicilínu a/alebo odlišný pomer amoxicilínu a kyseliny klavulánovej) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pre dospelých a deti s telesnou hmotnosťou  $\geq 40$  kg poskytuje táto lieková forma lieku MEDOCLAV celkovú dennú dávku 750 mg amoxicilínu/375 mg kyseliny klavulánovej, keď sa podáva tak, ako je odporúčané nižšie. Ak sa usúdi, že je potrebná vyššia denná dávka amoxicilínu, odporúča sa zvoliť iný liek, aby sa predišlo podávaniu zbytočne vysokých denných dávok kyseliny klavulánovej (pozri časti 4.4 a 5.1).

Liečba nemá presiahnuť 14 dní bez vyšetrenia stavu pacienta

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

Jedna tableta užívaná trikrát denne.

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

MEDOCLAV 375 mg sa neodporúča pre deti s telesnou hmotnosťou  $< 40$  kg.

#### Starší pacienti

Nie je nevyhnutná žiadna úprava dávky.

#### Porucha funkcie obličiek

Úpravy dávky vychádzajú z maximálneho odporúčaného množstva amoxicilínu.

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

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

|                         |                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CrCl:<br>10 – 30 ml/min | 250 mg/125 mg dvakrát denne                                                                                                                                                                                              |
| CrCl $<$<br>10 ml/min   | 250 mg/125 mg jedenkrát denne                                                                                                                                                                                            |
| Hemodialýza             | Dve dávky po 250 mg/125 mg každých 24 hodín, plus dve dávky po 250 mg/125 mg počas dialýzy, ktorých podanie sa zopakuje po ukončení dialýzy (keďže koncentrácie amoxicilínu aj kyseliny klavulánovej v sére sú znížené). |

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

U detí s telesnou hmotnosťou  $< 40$  kg, ktoré majú klírens kreatinínu pod 30 ml/min, sa použitie foriem s pomerom amoxicilínu a kyseliny klavulánovej 2:1 neodporúča, keďže neumožňujú úpravy dávky.

U takýchto pacientov sa odporúčajú liekové formy s pomerom amoxicilínu a kyseliny klavulánovej 4:1.

#### Porucha funkcie pečene

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

#### Spôsob podávania

MEDOCLAV je určený na perorálne použitie.

Liek sa má užívať s jedlom, aby sa minimalizovala možná gastrointestinálna intolerancia.

### 4.3 Kontraindikácie

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

Anamnéza závažných, okamžitých reakcií z precitlivenosti (napr. anafylaxia) na iné betalaktámové liečivo (napr. cefalosporín, karbapeném alebo monobaktám).

Anamnéza žltacky/poruchy funkcie pečene vyvolanej amoxicilínom/kyselinou klavulánovou (pozri časť 4.8).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa má zostaviť podrobná anamnéza týkajúca sa predchádzajúcich reakcií z precitlivenosti na penicilíny, cefalosporíny alebo iné betalaktámové liečivá (pozri časti 4.3 a 4.8).

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

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

Táto forma lieku MEDOCLAV nie je vhodná na použitie, keď existuje vysoké riziko, že predpokladané patogény majú zníženú citlivosť alebo rezistenciu na betalaktámové liečivá, ktorá nie je sprostredkovaná betalaktamázami citlivými na inhibíciu kyselinou klavulánovou (napr. *S. pneumoniae* necitlivý na penicilín).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, alebo u tých, ktorí sú liečení vysokými dávkami, sa môžu vyskytnúť krče (pozri časť 4.8).

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa nemajú podávať pri podozrení na infekčnú mononukleózu, keďže v súvislosti s týmto stavom sa po podaní amoxicilínu vyskytla morbiliformná vyrážka.

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

Dlhodobé podávanie môže ojedinele viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov.

Generalizovaný erytém sprevádzaný horúčkou a spojený s pustulami, ktorý sa vyskytne na začiatku liečby, môže byť príznakom akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.8). Táto reakcia vyžaduje ukončenie liečby liekom MEDOCLAV a je kontraindikáciou akéhokoľvek následného podania amoxicilínu.

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s preukázanou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.8).

Účinky na pečeň sa hlásili predovšetkým u mužov a starších pacientov a môžu súvisieť s dlhodobou liečbou. Tieto nežiaduce účinky sa veľmi zriedkavo hlásili u detí. U všetkých pacientov sa prejavy a príznaky zvyčajne vyskytnú počas liečby alebo krátko po liečbe, ale v niektorých prípadoch sa môžu stať zjavnými až niekoľko týždňov po skončení liečby. Tieto nežiaduce účinky sú zvyčajne reverzibilné. Účinky na pečeň môžu byť závažné a v extrémne zriedkavých prípadoch mali za následok úmrtie. Prípady úmrtia sa takmer vždy vyskytovali u pacientov so závažným základným ochorením, alebo u pacientov súbežne užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že môžu mať nežiaduce účinky na pečeň (pozri časť 4.8).

Kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík sa hlásila takmer pri všetkých antibakteriálnych látkach vrátane amoxicilínu a jej závažnosť sa pohybuje od miernej až po život ohrozujúcu (pozri časť 4.8). Preto je dôležité vziať túto diagnózu do úvahy u pacientov, ktorí trpia hnačkou počas podávania akýchkoľvek antibiotík alebo následne po ich vysadení. Ak sa vyskytne kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík, musí sa liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou ihneď ukončiť, vyhľadať pomoc lekára a začať vhodná liečba. V takomto prípade je podávanie antiperistaltických liekov kontraindikované.

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

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

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má dávka upraviť podľa stupňa poruchy (pozri časť 4.2).

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

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

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

U pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou boli hlásené pozitívne výsledky testu pri použití testu Platelia *Aspergillus* EIA od spoločnosti Bio-Rad laboratories, pričom následne sa zistilo, že títo pacienti infekciu vyvolanú *Aspergillus* nemajú. Hlásené boli skrížené reakcie medzi polysacharidmi a polyfuránmi neaspergilového pôvodu a testom Platelia *Aspergillus* EIA od spoločnosti Bio-Rad laboratories. Preto sa musia pozitívne výsledky testu u pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou interpretovať opatrne a potvrdiť inými diagnostickými metódami.

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

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Perorálne antikoagulanciá

Perorálne antikoagulanciá a penicilínové antibiotiká sa v praxi používajú v značnej miere, pričom sa medzi nimi nehlásila interakcia. V literatúre sa však uvádzajú prípady zvýšeného medzinárodného normalizovaného pomeru u pacientov s udržiavacou liečbou acenokumarolom alebo warfarínom, ktorým sa nasadila liečba amoxicilínom. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, po pridaní 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 zvýšeným a dlhodobejším krvným hladinám amoxicilínu, nie však kyseliny klavulánovej.

### Mofetil-mykofenolát

U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom bolo po začatí podávania perorálneho amoxicilínu a kyseliny klavulánovej hlásené približne 50 % zníženie koncentrácie aktívneho metabolitu, kyseliny mykofenolovej (MPA), nameranej pred podaním ďalšej dávky. Zmena v koncentrácii pred podaním dávky nemusí presne zobrazovať zmeny v celkovej expozícii MPA. Preto za normálnych okolností nie je potrebná zmena dávky mofetil-mykofenolátu, pokiaľ nie sú prítomné klinické známky dysfunkcie štetu. Počas kombinovanej liečby a krátko po skončení antibiotickej liečby je však potrebné vykonávať starostlivé klinické monitorovanie.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Obmedzené údaje o použití amoxicilínu/kyseliny klavulánovej u gravidných žien nepreukázali zvýšené riziko vrodených malformácií. V jednej štúdii u žien s predčasnou ruptúrou plodových obalov sa zistilo, že profylaktická liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou môže súvisieť so zvýšeným rizikom nekrotizujúcej enterokolitídy u novorodencov. Použitiu počas gravidity sa má vyhnúť, pokiaľ to lekár nepovažuje za nevyhnutné.

### Dojčenie

Obe látky sa vylučujú do materského mlieka (nie sú známe účinky kyseliny klavulánovej na dojčené dieťa). V dôsledku toho sa u dojčeného dieťaťa môže vyskytnúť hnačka a hubová infekcia slizníc, a preto sa dojčenie možno bude musieť prerušiť. Je potrebné vziať do úvahy možnosť senzibilizácie. Amoxicilín/kyselina klavulánová sa majú používať počas dojčenia až po zhodnotení prínosu/rizika ošetrovateľom lekárom.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek sú hnačka, nauzea a vracanie.

Nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických štúdiách a v rámci pozorovania po uvedení na trh a sú zoradené podľa tried orgánových systémov podľa MedDRA.

Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov sa použili nasledujúce výrazy.

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

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

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

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ )

Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

|                                                               |             |
|---------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Infekcie a nákazy</b>                                      |             |
| Slizničná a kožná kandidóza                                   | Časté       |
| Premnoženie necitlivých mikroorganizmov                       | Neznáme     |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>                    |             |
| Reverzibilná leukopénia (vrátane neutropénie)                 | Zriedkavé   |
| Trombocytopénia                                               | Zriedkavé   |
| Reverzibilná agranulocytóza                                   | Neznáme     |
| Hemolytická anémia                                            | Neznáme     |
| Predĺženie času krvácania a protrombínového času <sup>1</sup> | Neznáme     |
| <b>Poruchy imunitného systému<sup>8</sup></b>                 |             |
| Angioneurotický edém                                          | Neznáme     |
| Anafylaxia                                                    | Neznáme     |
| Syndróm podobný sérovej chorobe                               | Neznáme     |
| Alergická vaskulitída                                         | Neznáme     |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                              |             |
| Závraty                                                       | Menej časté |
| Bolesť hlavy                                                  | Menej časté |
| Reverzibilná hyperaktivita                                    | Neznáme     |
| Kŕče <sup>1</sup>                                             | Neznáme     |
| Aseptická meningitída                                         | Neznáme     |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>                      |             |
| Kounisov syndróm                                              | Neznáme     |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>                    |             |
| Hnačka                                                        | Veľmi časté |
| Nauzea <sup>2</sup>                                           | Časté       |
| Vracanie                                                      | Časté       |
| Indigescia                                                    | Menej časté |
| Kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík <sup>3</sup>        | Neznáme     |
| Enterokolitída vyvolaná liekom                                | Neznáme     |
| Akútna pankreatitída                                          | Neznáme     |
| Čierny chlpitý jazyk                                          | Neznáme     |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>                        |             |
| Vzostup hodnôt AST a/alebo ALT <sup>4</sup>                   | Menej časté |
| Hepatitída <sup>5</sup>                                       | Neznáme     |
| Cholestatická žltáčka <sup>5</sup>                            | Neznáme     |

| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva<sup>6</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 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>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Neznáme     |
| Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi, ( <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Neznáme     |
| IgA lineárna dermatóza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Neznáme     |
| Symetrický liekmi navodený intertriginózný a flexurálny exantém ( <i>Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema</i> , SDRIFE) (paviání syndróm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Neznáme     |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |             |
| Intersticiálna nefritída                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Neznáme     |
| Kryštalúria (vrátane akútneho poškodenia obličiek) <sup>7</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Neznáme     |
| <sup>1</sup> Pozri časť 4.4<br><sup>2</sup> Nauzea je častejšie spojená s užívaním vyšších perorálnych dávok. Ak sa objavia gastrointestinálne reakcie, môže ich zmierniť užívanie amoxicilínu/kyseliny klavulánovej s jedlom.<br><sup>3</sup> Vrátnane pseudomembranóznej kolitídy a hemoragickej kolitídy (pozri časť 4.4)<br><sup>4</sup> Stredne závažný vzostup hodnôt AST a/alebo ALT sa zaznamenal u pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami, ale význam týchto zistení nie je známy.<br><sup>5</sup> Tieto nežiaduce účinky sa zaznamenali pri užívaní iných penicilínov a cefalosporínov (pozri časť 4.4).<br><sup>6</sup> Ak sa vyskytne alergická dermatitída, musí sa liečba ukončiť (pozri časť 4.4).<br><sup>7</sup> Pozri časť 4.9<br><sup>8</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 príznaky a porucha rovnováhy tekutín a elektrolytov. Pozorovala sa kryštalúria vyvolaná amoxicilínom, ktorá v niektorých prípadoch viedla k zlyhaniu obličiek (pozri časť 4.4).

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

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

**Liečba intoxikácie**

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

Amoxicilín/kyselinu klavulánovú možno odstrániť z krvného obehu hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, kombinácie penicilínov, vrátane inhibítorov betalaktamáz; ATC kód: J01CR02.

#### Mechanizmus účinku

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

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

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

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

#### Mechanizmus rezistencie

Dva hlavné mechanizmy rezistencie na amoxicilín/kyselinu klavulánovú sú:

- Inaktivácia tými bakteriálnymi betalaktamázami, ktoré sami o sebe nie sú inhibované kyselinou klavulánovou, vrátane tých zo skupiny B, C a D.
- Zmena PBP, ktorá znižuje afinitu antibakteriálnej látky k cieľovému patogénu.

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

#### Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre amoxicilín/kyselinu klavulánovú sú uvedené tu: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx).

Prevalencia rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo meniť a je potrebné získať lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe ťažkých infekcií. V prípade potreby sa má vyhľadať rada odborníka, keď je lokálna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť liečiva je minimálne pri niektorých typoch infekcie sporná.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Obvykle citlivé druhy</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u><br><i>Enterococcus faecalis</i><br><i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín)£<br>Koaguláza negatívne stafylokoky (citlivé na meticilín)<br><i>Streptococcus agalactiae</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup><br><i>Streptococcus pyogenes</i> a iné betahemolytické streptokoky<br>skupina <i>Streptococcus viridans</i><br><br><u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u><br><i>Capnocytophaga sp.</i><br><i>Eikenella corrodens</i><br><i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup><br><i>Moraxella catarrhalis</i><br><i>Pasteurella multocida</i><br><br><u>Anaeróbne mikroorganizmy</u><br><i>Bacteroides fragilis</i><br><i>Fusobacterium nucleatum</i><br><i>Prevotella sp.</i> |
| <u>Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u><br><i>Enterococcus faecium</i> §<br><br><u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u><br><i>Escherichia coli</i><br><i>Klebsiella oxytoca</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i><br><i>Proteus mirabilis</i><br><i>Proteus vulgaris</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <u>Inherentne rezistentné mikroorganizmy</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u><br><i>Acinetobacter sp.</i><br><i>Citrobacter freundii</i><br><i>Enterobacter sp.</i><br><i>Morganella morganii</i><br><i>Providencia sp.</i><br><i>Pseudomonas sp.</i><br><i>Serratia sp.</i><br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>§ Prirodzená intermediárna citlivosť pri neprítomnosti získaného mechanizmu rezistencie.</p> <p>£ Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na amoxicilín/kyselinu klavulánovú.</p> <p><sup>1</sup>Streptococcus pneumoniae, ktorý je plne citlivý na penicilín, je možné liečiť touto formou amoxicilínu/kyseliny klavulánovej. Mikroorganizmy, ktoré vykazujú akýkoľvek stupeň zníženej citlivosti na penicilín, sa touto formou lieku nemajú liečiť (pozri časti 4.2 a 4.4).</p>                                                                                                                                                                                                                                                   |

2 Kmene so zníženou citlivosťou boli v niektorých krajinách EÚ hlásené s frekvenciou vyššou ako 10 %.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Amoxicilín a kyselina klavulánová sú pri fyziologickom pH plne rozpustné vo vodnom roztoku. Po perorálnom podaní sa obe zložky rýchlo a dobre absorbujú. Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť amoxicilínu a kyseliny klavulánovej približne 70 %. Plazmatický profil oboch zložiek je podobný a čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie ( $T_{max}$ ) je v oboch prípadoch približne jedna hodina.

Nižšie sú uvedené farmakokinetické výsledky získané v štúdií, v ktorej sa amoxicilín/kyselina klavulánová (250 mg/125 mg tablety trikrát denne) podávali nalačno skupinám zdravých dobrovoľníkov.

| Priemerné ( $\pm$ SD) hodnoty farmakokinetických parametrov |       |                   |                    |                         |                    |
|-------------------------------------------------------------|-------|-------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| Podané liečivo (liečivá)                                    | Dávka | $C_{max}$         | $T_{max}^*$        | AUC <sub>(0–24 h)</sub> | T 1/2              |
|                                                             | (mg)  | ( $\mu$ g/ml)     | (h)                | ( $\mu$ g.h/ml)         | (h)                |
| Amoxicilín                                                  |       |                   |                    |                         |                    |
| AMX/CA 250 mg/125 mg                                        | 250   | 3,3<br>$\pm$ 1,12 | 1,5<br>(1,0 – 2,0) | 26,7<br>$\pm$ 4,56      | 1,36<br>$\pm$ 0,56 |
| Kyselina klavulánová                                        |       |                   |                    |                         |                    |
| AMX/CA 250 mg/125 mg                                        | 125   | 1,5<br>$\pm$ 0,70 | 1,2<br>(1,0 – 2,0) | 12,6<br>$\pm$ 3,25      | 1,01<br>$\pm$ 0,11 |
| AMX - amoxicilín, CA - kyselina klavulánová                 |       |                   |                    |                         |                    |
| * Medián (rozmedzie)                                        |       |                   |                    |                         |                    |

Koncentrácie amoxicilínu a kyseliny klavulánovej v sére dosiahnuté po podaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sú podobné koncentráciám dosiahnutým po perorálnom podaní rovnakých dávok samotného amoxicilínu alebo samotnej kyseliny klavulánovej.

### Distribúcia

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

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

Štúdie na zvieratách nepreukázali ani pri jednej zo zložiek významné zadržiavanie látok súvisiacich s liečivom v tkanivách. Amoxicilín, ako väčšina penicilínov, je možné zistiť v materskom mlieku.

V materskom mlieku môžu byť zistené aj stopové množstvá kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.6).

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

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

Amoxicilín sa vylučuje hlavne obličkami, zatiaľ čo kyselina klavulánová sa vylučuje obličkami i mimoobličkovou cestou.

U zdravých jedincov je priemerný eliminačný polčas amoxicilínu/kyseliny klavulánovej približne jedna hodina a priemerný celkový klírens je približne 25 l/h. Približne 60 až 70 % amoxicilínu a približne 40 až 65 % kyseliny klavulánovej sa vylúči v nezmenenej forme močom v priebehu prvých 6 h po podaní jednorazovej dávky amoxicilínu/kyseliny klavulánovej 250 mg/125 mg alebo 500 mg/125 mg tabliet. Rôzne štúdie zistili, že v priebehu 24 hodín sa močom vylúči 50 až 85 % amoxicilínu a 27 až 60 % kyseliny klavulánovej. V prípade kyseliny klavulánovej sa najväčšie množstvo liečiva vylúči v priebehu prvých 2 hodín po podaní.

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

#### Vek

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

#### Pohlavie

Po perorálnom podaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej zdravým mužom a ženám nemalo pohlavie významný vplyv na farmakokinetiku amoxicilínu ani kyseliny klavulánovej.

#### Porucha funkcie obličiek

Celkový sérový klírens amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sa znižuje úmerne znižujúcej sa funkcii obličiek. Znížený klírens liečiva je výraznejší pri amoxicilíne než pri kyseline klavulánovej, 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 zachovávajú 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 zafarbený jazyk.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ karboxymetylškrobu  
koloidný oxid kremičitý bezvodý  
stearát horečnatý

Filmový obal tablety  
hydroxypropylmetylcelulóza  
propylénglykol  
polyetylénglykol 6000  
mastenec  
oxid titaničitý

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Al/PVC blister, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 16, 20 a 21 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

MEDOCHEMIE Ltd., Konstantinoupoleos 1-10, 3011 Limassol, Cyprus

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0019/03-S

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

Dátum prvej registrácie: 2. apríl 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. apríl 2009

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2026