SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Amoksiklav 1,2 g
prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg amoxicilínu vo forme sodnej soli amoxicilínu a 200 mg kyseliny klavulánovej vo forme kavulanátu draselného. Pomer liečiv je 5:1.

Pomocné látky so známym účinkom
Tento liek obsahuje 2,874 mmol (66,1 mg) sodíka a 1,054 mmol (41,2 mg) draslíka v injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Biely až svetložltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Amoksiklav 1,2 g 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 (akými sú mastoiditída, peritonzilárne infekcie, epiglotitída a sínusitída v prípade, keď sú sprevádzané závažnými systémovými prejavmi a príznakmi)
- Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovaná)
- Pneumónia získaná v komunite
- Cystitída
- Pyelonefritída
- Infekcie kože a mäkkých tkanív, najmä celulitída, pohryznutie zvieraťom, ťažký dentálny absces so šíriacou sa celulitídou
- Infekcie kostí a kĺbov, najmä osteomyelitída
- Intraabdominálne infekcie
- Infekcie ženského genitálu.

Profylaxia infekcií spojených s rozsiahlymi chirurgickými zákrokmi u dospelých, akými sú chirurgické zákroky týkajúce sa:
- gastrointestinálneho traktu,
- panvovej dutiny,
- hlavy a krku,
- žlčových ciest.

Je potrebné zvážiť oficiálne usmernenia o vhodnom používaní antibakteriálnych liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Pri výbere dávky Amoksiklavu 1,2 g na liečbu jednotlivých infekcií sa majú vziať do úvahy:
- predpokladané patogény a ich pravdepodobná citlivosť na antibakteriálne liečivá (pozri časť 4.4)
- závažnosť a miesto infekcie
- vek, telesná hmotnosť a renálna funkcia pacienta, ako je uvedené nižšie.

Ak je to nevyhnutné, má sa zvážiť použitie inej liekovej formy kombinácie amoxicilínu/kyseliny klavulánovej (napr. takej, ktorá poskytuje vyššie dávky amoxicilínu a/alebo iný pomer amoxicilínu ku kyseline klavulánovej) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Tento prášok na injekčný/infúzny roztok Amoksiklavu 1,2 g poskytuje celkovú dennú dávku 3 000 mg amoxicilínu a 600 mg kyseliny klavulánovej, keď sa podáva tak, ako je odporúčané nižšie. Ak sa zváži použitie vyššej dennej dávky amoxicilínu, odporúča sa zvoliť alternatívnu intravenóznu liekovú formu kombinácie 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) si vyžadujú dlhšiu liečbu. Liečba sa nemá predlžovať po 14 dňoch bez jej prehodnotenia (pozri časť 4.4 o predĺženej liečbe).

Do úvahy sa majú vziať lokálne smernice o náležitej frekvencii podávania amoxicilínu/kyseliny klavulánovej.

Dospelí a deti s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg
Na liečbu infekcií uvedených v časti 4.1: 1 000 mg/200 mg každých 8 hodín.

Profylaxia pri chirurgických zákrokoch	Pri zákrokoch trvajúcich kratšie ako 1 hodinu je odporúčaná dávka Amoksiklavu 1 000 mg/200 mg až 2 000 mg/200 mg podávaných pri navodení anestézie (Dávku 2 000 mg/200 mg možno dosiahnuť použitím alternatívnej intravenóznej liekovej formy kombinácie amoxicilínu/kyseliny klavulánovej). Pri zákrokoch trvajúcich dlhšie ako 1 hodinu je odporúčaná dávka Amoksiklavu 1 000 mg/200 mg až 2 000 mg/200 mg podávaných pri navodení anestézie, pričom v priebehu 24 hodín možno podať až 3 dávky po 1 000 mg/200 mg. Ak sa pri operácii zistia jasné klinické prejavy infekcie, v pooperačnom období treba nasadiť obvyklú intravenóznu alebo perorálnu liečbu.

Pediatrická populácia
Deti s telesnou hmotnosťou < 40 kg
Odporúčané dávky:

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

Starší pacienti
Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Porucha funkcie obličiek
Úprava dávky vychádza z maximálneho odporúčaného množstva amoxicilínu. U pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) viac ako 30 ml/min nie je potrebná úprava dávky.

Dospelí a deti s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg

CrCl: 10 - 30 ml/min	Začiatočná dávka 1 000 mg/200 mg a potom 500 mg/100 mg podávaných dvakrát denne.
CrCl < 10 ml/min	Začiatočná dávka 1 000 mg/200 mg a potom 500 mg/100 mg podávaných každých 24 hodín.
Hemodialýza	Začiatočná dávka 1 000 mg/200 mg a následne sa podáva 500 mg/100 mg každých 24 hodín, plus dávka 500 mg/100 mg po ukončení dialýzy (keďže koncentrácie amoxicilínu aj kyseliny klavulánovej v sére sú znížené).

Deti s telesnou hmotnosťou < 40 kg

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

Porucha funkcie pečene
Liek podávajte s opatrnosťou a v pravidelných intervaloch sledujte funkciu pečene (pozri časti 4.3. a 4.4).

Spôsob podávania
Amoksiklav 1,2 g prášok na injekčný/infúzny roztok je určený na intravenózne použitie.

Amoksiklav 1,2 g sa môže podať buď intravenóznou injekciou podávanou pomaly počas 3 až 4 minút priamo do žily alebo do katétra alebo infúziou trvajúcou 30 až 40 minút. Amoksiklav 1,2 g nie je vhodný na intramuskulárne podanie.

Deťom mladším ako 3 mesiace sa Amoksiklav 1,2 g môže podávať iba formou infúzie.

Liečba Amoksiklavom 1,2 g sa môže začať intravenózne a pokračovať s vhodnou perorálnou liekovou formou, ak sa to považuje za vhodné pre individuálneho pacienta.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorýkoľvek iný penicilín.

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

Žltačka/porucha funkcie pečene spôsobené amoxicilínom/kyselinou klavulánovou 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 precitlivenosti na penicilíny, cefalosporíny alebo iné betalaktámy (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 vyskytujú u jedincov s anamnézou precitlivenosti na penicilín a u atopických jedincov. Ak sa vyskytne alergická reakcia, musí sa liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou ukončiť a začať vhodná alternatívna liečba.

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 protrahovaného vracania (1-4 hodiny po podaní lieku) bez alergických kožných alebo respiračných príznakov. Ďalšie príznaky môžu zahŕňať bolesť brucha, hnačku, hypotenziu alebo leukocytózu s neutrofíliou. Vyskytli sa závažné prípady vrátane progresie do šoku.

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

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

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u tých, ktorí dostávajú vysoké dávky sa môžu vyskytnúť kŕče (pozri časť 4.8).

Podávaniu kombinácie amoxicilín/kyselina klavulánová sa má vyhnúť v prípade, že infekčná mononukleóza je suspektná z dôvodu výskytu morbiliformnej vyrážky spojenej s týmto ochorením po použití amoxicilínu.

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

Predĺžené použitie môže niekedy viesť k nadmernému rastu necitlivých mikroorganizmov.

Výskyt horúčkovitého generalizovaného erytému spojeného s pustulou môže byť na začiatku liečby symptómom akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytne, liečba Amoksiklavom 1,2 g sa musí prerušiť a podanie amoxicilínu je kontraindikované.

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

Hepatálne udalosti boli hlásené najmä u mužov a starších pacientov a môžu byť spojené s predĺženou liečbou. Tieto udalosti boli veľmi zriedkavo hlásené u detí. Vo všetkých skupinách pacientov sa prejavy a príznaky zvyčajne objavia počas alebo krátko po liečbe ale v niektorých prípadoch sa neobjavia ani niekoľko týždňov po ukončení liečby a zvyčajne sú reverzibilné. Hepatálne udalosti môžu byť závažné a za veľmi zriedkavých okolností smrteľné. Takmer vždy sa vyskytli u pacientov so závažným skrytým ochorením alebo súbežnou liečbou, o ktorej je známe, že má potenciálne účinky na pečeň (pozri časť 4.8).

Kolitída spojená s antibiotikami bola hlásená pri všetkých antibakteriálnych liečivách vrátane amoxicilínu a rozpätie závažnosti je od miernej až po život ohrozujúcu (pozri časť 4.8). Z tohto dôvodu je dôležité uvažovať o tejto diagnóze u pacientov, ktorí majú hnačku počas alebo po podaní akéhokoľvek antibiotika.

Ak sa kolitída spojená s antibiotikami objaví, liečba Amoksiklavom 1,2 g sa má okamžite ukončiť a po konzultácii začne lekár vhodnú terapiu. Antiperistaltiká sú v tejto situácii kontraindikované.

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

U pacientov užívajúcich amoxicilín/kyselinu klavulánovú bolo zriedkavo hlásené predĺženie protrombínového času. Ak sa súbežne používajú antikoagulanciá, pacienta je potrebné primerane sledovať. Môže byť potrebná úprava dávky perorálneho antikoagulancia na udržanie požadovaného stupňa koagulácie (pozri časť 4.5 a 4.8).

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

U pacientov so 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 použiť enzymatické metódy oxidázy glukózy pri testovaní prítomnosti glukózy v moči, pretože použitie neenzymatických metód môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom.

Prítomnosť kyseliny klavulánovej v Amoksiklave 1,2 g môže viesť k nešpecifickej väzbe IgG a albumínu na membránu červených krviniek čo vedie k falošne pozitívnym výsledkom v Coombsovom teste.

U pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou, u ktorých nebola dokázaná infekcia spôsobená kmeňom *Aspergillus* však boli hlásené pozitívne výsledky testov pri použití Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testov. Pri použití týchto testov boli hlásené aj skrížené reakcie s non-*Aspergillus* polysacharidmi a polyfuranózy. Z tohto dôvodu sa majú pozitívne výsledky testov u pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou interpretovať obozretne a majú byť potvrdené inými diagnostickými metódami.

Tento liek obsahuje 2,874 mmol (66,1 mg) sodíka v 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 1,054 mmol (41,2 mg) draslíka v 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 používali bez hlásenia akýchkoľvek interakcií. Literárne zdroje však uvádzajú prípady zvýšeného medzinárodného normalizačného pomeru u pacientov s udržiavacou liečbou acenokumarolom alebo warfarínom a predpísanou liečbou amoxicilínom. Ak je takáto kombinácia nevyhnutná, protrombínový čas alebo medzinárodný normalizovaný pomer sa má starostlivo sledovať s možnosťou pridania alebo vysadenia amoxicilínu. Naviac, môže byť potrebná úprava dávky perorálnych antikoagulancií (pozri časti 4.4 a 4.8).

Metotrexát
Penicilíny môžu znižovať vylučovanie metotrexátu, čo môže viesť k potenciálnemu zvýšeniu toxicity.

Probenecid

Súbežné používanie probenecidu sa neodporúča. Probenecid znižuje renálnu tubulárnu sekréciu amoxicilínu. Súbežné používanie probenecidu môže viesť k zvýšeniu a predĺženému trvaniu hladín amoxicilínu v krvi, ale nie kyseliny klavulánovej.

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

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita
Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja (pozri časť 5.3). Obmedzené údaje o použití amoxicilínu/kyseliny klavulánovej počas gravidity u ľudí nepreukazujú zvýšené riziko kongenitálnych malformácií. V štúdii u žien, ktoré rodili predčasne, bola hlásená predčasná ruptúra fetálnej membrány, pretože profylaktická liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou môže byť spojená so zvýšeným rizikom nekrotizujúcej enterokolitídy u novorodencov. Počas gravidity sa má Amoksiklav 1,2 g podávať len vtedy, ak o tom rozhodne lekár.

Dojčenie
Obe liečivá sa vylučujú do materského mlieka (účinky kyseliny klavulánovej na dojčené dieťa nie sú známe). U dojčených detí sa môže objaviť hnačka a fungálna infekcia slizníc a v takom prípade sa liečba musí ukončiť. Má sa zvážiť možná senzibilizácia. Amoxicilín/kyselina klavulánová sa má použiť počas dojčenia len po prehodnotení pomeru prínos/riziko.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi liekovými reakciami (ADR) sú hnačka, nauzea a vracanie.
ADR z klinických štúdií a po uvedení lieku na trh, rozdelené podľa MedDRA klasifikácie tried orgánových systémov sú uvedené nižšie.

Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov sa použila nasledujúca terminológia:
Veľmi časté (≥1/10)
Časté (≥1/100 až <1/10)
Menej časté (≥1/1000 až <1/100)
Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)
Veľmi zriedkavé (<1/10 000)
Neznáme (z dostupných údajov)

Infekcie a nákazy	
Kandidóza kože a slizníc	Časté
Premnoženie necitlivých mikroorganizmov	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Reverzibilná leukopénia (vrátane neutropénie)	Zriedkavé
Trombocytopénia	Zriedkavé

Reverzibilná agranulocytóza	Neznáme
Hemolytická anémia	Neznáme
Predĺženie času krvácania a protrombínového času[1]	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Kounisov syndróm	Neznáme
Poruchy imunitného systému[2]	
Angioneurotický edém	Neznáme
Anafylaxia	Neznáme
Syndróm podobný sérovej chorobe	Neznáme
Hypersenzitívna vaskulitída	Neznáme
Poruchy nervového systému	
Závrat	Menej časté
Bolesť hlavy	Menej časté
Konvulzie[1]	Neznáme
Aseptická meningitída	Neznáme
Poruchy ciev	
Tromboflebitída[3]	Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Hnačka	Časté
Nauzea	Menej časté
Vracanie	Menej časté
Porucha trávenia	Menej časté
Kolitída spojená s antibiotikami[4]	Neznáme
Enterokolitída vyvolaná liekom	Neznáme
Akútna pankreatitída	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Nárast hodnôt AST a/alebo ALT[5]	Menej časté
Hepatitída[6]	Neznáme
Cholestatická žltačka[6]	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva[7]	
Kožná vyrážka	Menej časté
Pruritus	Menej časté
Urtikária	Menej časté
Multiformný erytém	Zriedkavé
Stevensov-Johnsonov syndróm	Neznáme
Toxická epidermálna nekrolýza	Neznáme
Bulózna exfoliatívna dermatitída	Neznáme
Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)[1]	Neznáme
Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS)	Neznáme
Symetrický liekmi navodený intertriginózny a flexurálny exantém (*Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*, SDRIFE) (paviání syndróm)	Neznáme
IgA lineárna dermatóza	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	
Intersticiálna nefritída	Neznáme
Kryštalúria (vrátane akútneho poškodenia obličiek)[8]	Neznáme

[1] Pozri časť 4.4
[2] Pozri časti 4.3 a 4.4
[3] V mieste podania injekcie
[4] Vrátane pseudomembránovej kolitídy a hemoragickej kolitídy (pozri časť 4.4)
[5] Mierny nárast AST a/alebo ALT sa môže zaznamenať u pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami, ale významnosť týchto zistení nie je známa.

[6] Tieto udalosti boli zaznamenané u iných penicilínov a cefalosporínov (pozri časť 4.4)
[7] Ak sa objaví hypersenzitívna dermatitída, liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.4).
[8] Pozri časti 4.8 a 4.9

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

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy predávkovania

Gastrointestinálne symptómy a poruchy rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu byť zjavné. Pozorovala sa kryštalúria vyvolaná amoxicilínom, ktorá viedla v niektorých prípadoch k zlyhaniu obličiek (pozri časť 4.4).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u tých, ktorí užívajú vysoké dávky sa môžu vyskytnúť konvulzie.

Bolo hlásené, že amoxicilín precipituje v katétri močového mechúra, najmä po intravenóznom podaní vysokých dávok. Je potrebné pravidelne kontrolovať účinnosť (pozri časť 4.4).

Liečba predávkovania
Gastrointestinálne symptómy sa majú liečiť symptomaticky, so zreteľom na rovnováhu tekutín/elektrolytov.

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa dá odstrániť z cirkulácie hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, kombinácie penicilínov vrátane inhibítorov betalaktamáz, ATC kód: J01CR02

Mechanizmus účinku
Amoxicilín je semisyntetický penicilín (betalaktámové antibiotikum), ktorý inhibuje jeden alebo viac enzýmov (často označované ako proteíny viažuce penicilín, PBP) pri biosyntéze bakteriálneho peptidoglykánu, ktorý je integrálnou štruktúrnou súčasťou bunkovej steny baktérie. Inhibícia syntézy peptidoglykánu vedie k oslabeniu bunkovej steny, čo zvyčajne spôsobí lýzu alebo smrť bunky.

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

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

Mechanizmus rezistencie

Existujú dva hlavné mechanizmy rezistencie na amoxicilín/kyselinu klavulánovú:
- inaktivácia bakteriálnymi betalaktamázami, ktoré nie sú inhibované kyselinou klavulánovou, vrátane triedy B, C a D.
- zmena PBP, ktoré redukujú afinitu antibakteriálnej látky k cieľovému miestu.

Nepriepustnosť baktérií alebo efluxné pumpové mechanizmy môžu spôsobiť alebo prispieť k bakteriálnej rezistencii, najmä gramnegatívnych baktérií.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

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

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

Obvykle citlivé druhy
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy
Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (citlivé na meticilín) £
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae[1]
Streptococcus pyogenes a iné betahemolytické streptokoky
Skupina *Streptococcus viridans*

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy
Actinobacillus actinomycetemcomitans
Capnocytophaga sp.
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae[2]
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae§
Pasteurella multocida

Anaeróbne mikroorganizmy
Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella sp.

Druhy, pre ktoré môže byť problémom získaná rezistencia
Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy
Enterococcus faecium $

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Anaeróbne grampozitívne mikroorganizmy
Staphylococcus saccharolyticus

Inherentne rezistentné mikroorganizmy

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy *Acinetobacter sp.* *Citrobacter freundii* *Enterobacter sp.* *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia sp.* *Pseudomonas sp.* *Serratia sp.* *Stenotrophomonas maltophilia* Anaeróbne gramnegatívne mikroorganizmy Parabaktérie Iné mikroorganizmy *Chlamydia trachomatis* *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*
[$] Prirodzená intermediárna citlivosť bez prítomnosti získaného mechanizmu rezistencie. [£] Všetky stafylokoky rezistentné voči meticilínu sú rezistentné voči amoxicilínu/kyseline klavulánovej. [§] Všetky kmene rezistentné voči amoxicilínu, ktorých rezistencia nie je sprostredkovaná betalaktamázou, sú rezistentné voči amoxicilínu/kyseline klavulánovej. [1] S*treptococcus pneumoniae,* ktorý je rezistentný voči penicilínu, sa nemá liečiť touto kombináciou amoxicilínu/kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.4). [2] Kmene so zníženou citlivosťou boli hlásené v niektorých krajinách EU s frekvenciou vyššou ako 10 %

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Výsledky farmakokinetickej štúdie, v ktorej sa amoxicilín/kyselina klavulánová (500 mg/100 mg alebo 1 000 mg/200 mg) podávali formou intravenóznej bolusovej injekcie skupinám zdravých dobrovoľníkov sú uvedené nižšie.

Stredné (± SD) farmakokinetické parametre
Intravenózna bolusová injekcia

Podané liečivo (liečivá)	Dávka	Priemerná C_{max}	$t_{1/2}$	AUC	Množstvo zistené v moči (0-6 hod)
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(h.mg/l)	(%)
Amoxicilín					
AMX/CA 500 mg/100 mg	500	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1 000 mg/200 mg	1 000	105,4	0,9	76,3	77,4
Kyselina klavulánová					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA	200	28,5	0,9	27,9	63,8

1 000 mg/200 mg					
AMX – amoxicilín, CA – kyselina klavulánová					

Distribúcia

Približne 25 % celkovej dávky kyseliny klavulánovej v plazme a 18 % celkovej dávky amoxicilínu v plazme sa viaže na bielkoviny. Zdanlivý distribučný objem je približne 0,3-0,4 l/kg pre amoxicilín a približne 0,2 l/kg pre kyselinu klavulánovú.

Po intravenóznom podaní sa amoxicilín a kyselina klavulánová zistili v žlčníku, abdominálnom tkanive, koži, tuku, svalových tkanivách, synoviálnej a peritoneálnej tekutine, žlči a hnise. Amoxicilín sa neadekvátne distribuuje do cerebrospinálnej tekutiny.

Štúdie na zvieratách nepreukázali signifikantnú retenciu žiadneho metabolitu do tkanív. Amoxicilín, tak ako väčšina penicilínov, môže byť detegovaný v materskom mlieku. Stopové množstvo kyseliny klavulánovej môže byť tiež detegované v materskom mlieku (pozri časť 4.6).

Amoxicilín a kyselina klavulánová prechádzajú placentárnou bariérou (pozri časť 4.6).

Biotransformácia

Amoxicilín sa čiastočne vylučuje močom ako neaktívna kyselina penicilínová v množstve ekvivalentnom 10 - 25 % pôvodnej dávky. Kyselina klavuáanová sa rozsiahle metabolizuje u ľudí a eliminuje močom a stolicou a vydýchnutým vzduchom ako oxid uhličitý.

Eliminácia

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

Stredný polčas eliminácie amoxicilínu/kyseliny klavulánovej je približne 1 hodina a stredný celkový klírens je približne 25 l/h u zdravých jedincov. Približne 60–70 % amoxicilínu a približne 40-65 % kyseliny klavulánovej sa eliminuje v nezmenenej forme močom v priebehu prvých 6 hodín po podaní jednorazovej dávky amoxicilínu/kyseliny klavulánovej 500 mg/100 mg alebo 1 000 mg/200 mg. Rôzne štúdie ukázali, že močom sa vylúči 50-85 % amoxicilínu a 27-60 % kyseliny klavulánovej v priebehu 24 hodín. V prípade kyseliny klavulánovej sa najväčšie množstvo liečiva vylúči počas prvých 2 hodín po podaní.

Súbežné použitie probenecidu spomalí vylučovanie amoxicilínu, ale neovplyvní renálnu exkréciu kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.5).

Pediatrická populácia

Polčas eliminácie amoxicilínu je podobný u detí vo veku od 3 mesiacov po 2 roky a starších detí a dospelých. U veľmi malých detí (vrátane predčasne narodených) v prvom týždni života nesmie interval podávania prekročiť podávanie dvakrát denne z dôvodu nevyvinutosti renálnej eliminácie.

Starší ľudia

Pretože u starších pacientov je pravdepodobnejší výskyt zníženej renálnej funkcie, dávku je potrebné zvoliť s opatrnosťou a renálnu funkciu sledovať.

Porucha funkcie obličiek

Celkový sérový klírens amoxicilínu/kyseliny klavulánovej klesá proporcionálne znižujúcej sa renálnej funkcii. Pokles klírensu je výraznejší u amoxicilínu, pretože vyšší podiel amoxicilínu sa vylučuje obličkami.

Dávky pri poruche funkcie obličiek preto musia zabrániť nadmernej akumulácii amoxicilínu, pričom sa musia zachovať adekvátne hladiny kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebné zvoliť dávku s opatrnosťou a funkciu pečene pravidelne sledovať.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa nemá miešať s roztokmi aminokyselín, tukovými emulziami, krvou a roztokmi glukózy.
Amoxicilín/kyselina klavulánová sú menej stabilné v infúznych roztokoch obsahujúcich dextrán alebo bikarbonáty. Rekonštituovaný roztok sa preto nemá pridávať do takýchto roztokov ale môže byť vstreknutý do kvapkacej hadičky po dobu troch až štyroch minút.

Amoksiklav 1,2 g sa nemá miešať s aminoglykozidami *in vitro* kvôli ich možnej inaktivácii amoxicilínom.

6.3 Čas použiteľnosti

Prášok na injekčný roztok: 2 roky

Rekonštituovaný roztok:
Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda rekonštitúcie nezabráni riziku mikrobiálnej kontaminácie, sa má injekčný a infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania sú zodpovednosťou používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25°C. Uchovávajte liekovky vo vonkajšom obale.

Podmienky uchovávania po rekonštitúcii:

Uchovávajte pri teplote do 25°C.

Rekonštituovaný roztok sa nesmie uchovávať v mrazničke.
Uchovávanie pri teplote 5°C: Pripravené roztoky Amoksiklavu 1,2 g sa majú pridať do predchladených infúznych vakov, ktoré sa môžu uchovávať pri teplote 5°C počas 8 hodín.
Infúzia sa má podať okamžite po dosiahnutí izbovej teploty.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml injekčná liekovka z bezfarebného skla typu II s brómbutylovou zátkou a hliníkovým uzáverom s vyklápacím viečkom.
Len pre infúzie:
Veľkosti balení pre 1, 5, 10, injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia musí prebiehať za aseptických podmienok. Roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať kvôli prítomnosti čiastočiek. Roztok sa môže použiť len ak je číry a bez obsahu čiastočiek. Akýkoľvek nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Len na jednorazové použitie.

Príprava intravenóznych injekcií:
Injekčné liekovky s obsahom 1000/200 mg sú zriedené vodou na injekciu s objemom 20 ml.

Injekčná liekovka s obsahom	Voda na injekcie	Objem po rekonštitúcii *	Koncentrácia po rekonštitúcii *
1000/200 mg	20 ml	20,25 ml	49,4/9,9 mg/ml

*údaje sú na základe laboratórnych štúdií.

Príprava intravenóznych infúzií:

Rekonštitúcia infúzneho roztoku pripraveného na použitie sa musí uskutočniť vo viacerých krokoch, aby sa umožnila rekonštitúcia celého objemu, potrebného pre infúzny roztok:
Injekčná liekovka s obsahom 1000/200 mg je najprv rekonštituovaná jednou z kompatibilných intravenóznych tekutín vo svojej injekčnej liekovke. Tento roztok sa má potom preniesť do vhodného infúzneho vaku, ktorý musí obsahovať rovnakú kompatibilnú tekutinu, aká bola použitá na rekonštitúciu. Je potrebné dodržiavať kontrolované a validované aseptické podmienky.
Injekčné liekovky s obsahom 1000/200 mg sú zriedené vodou na injekciu s objemom 50 ml alebo až 100 ml alebo nasledovnými tekutinami: fyziologický roztok, 167 mmol/l roztok mliečnanu sodného, Ringerov roztok, Hartmannov roztok.
Ak je liek rozpustený vo vode na injekciu tak ako bolo predpísané, tento roztok môže byť zmiešaný s nasledovnými roztokmi: voda na injekcie, fyziologický roztok, 167 mmol/l roztok mliečnanu sodného, Ringerov roztok, Hartmannov roztok.

Roztok na intravenóznu infúziu sa má podať celý naraz v priebehu 60 minút po príprave.

Po rozpustení vo vode na injekciu sa môže objaviť prechodné ružové zafarbenie; roztok sa potom veľmi rýchlo stane znovu čírym.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ľubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Amoksiklav 1,2 g: 15/0605/94-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. augusta 1994
Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. júla 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026