

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Aucilak
875 mg/125 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 875 mg amoxicilínu vo forme trihydrátu amoxicilínu a 125 mg kyseliny klavulanovej vo forme klavulanátu draselného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až takmer biele, bikonvexné, filmom obalené tablety v tvare kapsuly s rozmermi približne 21,50 mm x 10,00 mm ± 0,20 mm s vyrazeným "C" a "49" na každej strane deliacej ryhy na jednej strane tablety a hladké na druhej strane tablety.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aucilak je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých, dospievajúcich a detí (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1):

- Akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná)
- Akútna otitis media
- Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikované)
- Pneumónia získaná v komunite
- Cystitída
- Pyelonefritída
- Infekcie kože a mäkkých tkanív, najmä celulitída, pohryznutie zvierateľom, závažný dentálny absces so šíriacou sa celulitídou
- Infekcie kostí a kĺbov, najmä osteomyelitída

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania o náležitom používaní antibakteriálnych liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Dávka Aucilaku, 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 podobných liekov (napr. takých, ktoré poskytujú vyššie dávky amoxicilínu a/alebo odlišný pomer amoxicilínu a kyseliny klavulánovej) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pre dospelých, dospelievajúcich a deti vážiace ≥ 40 kg poskytuje Aucilak 875 mg/125 mg filmom obalené tablety celkovú dennú dávku 1 750 mg amoxicilínu/250 mg kyseliny klavulánovej pri dávkovaní dvakrát denne a 2 625 mg amoxicilínu/375 mg kyseliny klavulánovej pri dávkovaní trikrát denne, keď je podaný tak, ako je odporúčané nižšie.

Pre deti vážiace < 40 kg poskytuje Aucilak 875 mg/125 mg filmom obalené tablety maximálnu dennú dávku 1 000–2 800 mg amoxicilínu/143–400 mg kyseliny klavulánovej, keď je podaný 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).

Dĺžka liečby sa má určiť podľa odpovede pacienta. Niektoré infekcie (napr. osteomyelitída) vyžadujú dlhodobejšiu liečbu. Liečba nemá presiahnuť 14 dní bez vyšetrenia stavu pacienta (pozri časť 4.4 o dlhodobej liečbe).

Dospelí, dospelievajúci a deti vážiace ≥ 40 kg

Odporúčané dávky:

- štandardná dávka (pre všetky indikácie): 875 mg/125 mg dvakrát denne,
- vyššia dávka (najmä pri infekciách akými sú otitis media, sinusitída, infekcie dolných dýchacích ciest a infekcie močových ciest): 875 mg/125 mg trikrát denne.

Deti vážiace < 40 kg

Odporúčané dávky:

- 25 mg/3,6 mg/kg/deň až 45 mg/6,4 mg/kg/deň, ktoré sa podávajú rozdelené do dvoch dávok,
- pri niektorých infekciách (akými sú otitis media, sinusitída a infekcie dolných dýchacích ciest) sa môže zvážiť použitie až do 70 mg/10 mg/kg/deň, ktoré sa podávajú rozdelené do dvoch dávok.

Keďže tablety sa nedajú deliť, deti vážiace menej než 25 kg sa nesmú liečiť tabletami Aucilaku. Deti vážiace menej než 25 kg majú byť prednostne liečené liekmi v inej liekovej forme (napr. perorálnou suspenziou).

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o používaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej s pomerom účinných látok 7:1 v dávkach vyšších než 45 mg/6,4 mg na kg denne u detí mladších ako 2 roky.

Nie sú žiadne klinické údaje o používaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej s pomerom 7:1 u detí mladších ako 2 mesiace. Preto nie je možné odporučiť dávkovanie pre túto skupinu pacientov.

Nižšie uvedená tabuľka uvádza prijatú dávku (mg/kg telesnej hmotnosti) u detí vážiacich od 25 kg do 40 kg po podaní jednej 875 mg/125 mg tablety.

Telesná hmotnosť [kg]	40	35	30	25	Odporúčaná jednorazová dávka [mg/kg telesnej hmotnosti] (pozri vyššie)
Amoxicilín [mg/kg telesnej hmotnosti] jednorazová	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5

dávka (1 filmom obalená tableta)					(až do 35)
Kyselina klavulánová [mg/kg telesnej hmotnosti] jednorazová dávka(1 filmom obalená tableta)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (až do 5)

Starší pacienti:

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek:

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

U pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) pod 30 ml/min sa použitie Aucilaku s pomerom amoxicilínu a kyseliny klavulánovej 7:1 neodporúča, keďže nie sú k dispozícii žiadne odporúčania na úpravu dávky.

Porucha funkcie pečene:

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

Spôsob podávania

Aucilak je určený na perorálne použitie.

Aucilak sa má podávať s jedlom, aby sa minimalizovala možná gastrointestinálna intolerancia.

Liečba sa môže začať parenterálne podľa SPC lieku v i.v. liekovej forme a pokračovať perorálne podávaným liekom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá, na ktorúkoľvek 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 je potrebné zistiť podrobnú anamnézu týkajúcu sa predchádzajúcich reakcií z precitlivenosti na penicilíny, cefalosporíny alebo iné betalaktámové liečivá (pozri časti 4.3 a 4.8).

U pacientov liečených penicilínmi boli hlásené 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 osôb s precitlivenosťou na penicilín a atopickým ekzémom v anamnéze. 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/klavulanát (pozri časť 4.8). DIES je alergická reakcia, ktorej hlavný príznak je dlhotrvajúce vracanie (1-4 hodiny po podaní lieku) bez alergických kožných alebo respiračných príznakov. Ďalšie príznaky môžu zahŕňať bolesť brucha, hnačku, hypotenziu alebo leukocytózu s neutrofiliiou. Vyskytli sa závažné prípady vrátane progresie do šoku.

V prípade, že sa preukáže, že infekcia je vyvolaná organizmom (organizmami) citlivým(i) na amoxicilín, je potrebné zvážiť zmenu liečby amoxicilínom/kyselinou klavulánovou na liečbu amoxicilínom v súlade s oficiálnym usmernením.

Kombinácia amoxicilínu/kyseliny klavulánovej v Aucilaku nie je vhodná na použitie, ak existuje vysoké riziko, že predpokladané patogény majú rezistenciu na betalaktámové liečivá, ktorá nie je sprostredkovaná betalaktamázami citlivými na inhibíciu kyselinou klavulánovou. Táto forma lieku sa nemá používať na liečbu *S. pneumoniae* rezistentného na penicilín.

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

Kombinácia amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sa nemá podávať pri podozrení na infekčnú mononukleózu, keďže po podaní amoxicilínu bol s týmto stavom spojený výskyt morbiliformnej vyrážky.

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

Dlhodobé podávanie môže ojedinele viesť k premnoženiu necitlivých organizmov.

Výskyt generalizovaného erytému sprevádzaného horúčkou a spojeného s pustulami na začiatku liečby môže byť príznakom akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.8). Táto reakcia si vyžaduje ukončenie liečby Aucilakom a akéhokoľvek následné podanie amoxicilínu je kontraindikované.

Kombinácia amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sa má používať s opatrnosťou u pacientov s preukázanou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.8).

Hepatálne príhody boli hlásené prevažne u mužov a starších pacientov a môžu súvisieť s dlhodobou liečbou. Tieto príhody boli u detí hlásené veľmi zriedkavo. U všetkých pacientov sa prejavy a príznaky zvyčajne vyskytujú počas liečby alebo krátko po liečbe, ale v niektorých prípadoch sa nemusia objaviť skôr ako niekoľko týždňov po ukončení liečby. Tieto príhody sú zvyčajne reverzibilné. Hepatálne príhody môžu byť závažné a vo veľmi zriedkavých prípadoch boli hlásené úmrtia. Prípady úmrtia sa takmer vždy vyskytli 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 bola hlásená takmer pri všetkých antibakteriálnych látkach vrátane amoxicilínu a jej závažnosť je v rozmedzí od miernej až po život ohrozujúcu (pozri časť 4.8). Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, ktorí trpia hnačkou počas alebo po podaní akýchkoľvek antibiotík. Ak sa vyskytne kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík, liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa má ihneď ukončiť, je potrebné vyhľadať pomoc lekára a začať vhodnú liečbu. 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 užívaní antikoagulancií sa má vykonávať náležité monitorovanie. Na udržanie požadovaného stupňa antikoagulácie môže byť nutná úprava dávky perorálnych antikoagulancií (pozri časti 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 (vrátane akútneho poškodenia obličiek) pozorovala veľmi zriedkavo kryštália, predovšetkým pri parenterálnej liečbe. Počas podávania vysokých dávok

amoxicilínu je potrebné udržiavať dostatočný príjem tekutín a výdaj moču, aby sa znížila možnosť vzniku amoxicilínom vyvolanej kryštálie. 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 pri každom testovaní na prítomnosť glukózy v moči majú použiť enzymatické metódy s glukózovou oxidázou, pretože pri použití neenzymatických metód sa môžu vyskytnúť falošne pozitívne výsledky.

Prítomnosť kyseliny klavulánovej v Aucilaku 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 sa následne zistilo, že títo pacienti nemajú infekciu vyvolanú *Aspergillus*. Boli hlásené skrížené reakcie medzi polysacharidmi a polyfuránmi neaspergilového pôvodu a testom Platelia *Aspergillus* EIA od spoločnosti Bio-Rad Laboratories. Pozitívne výsledky testov u pacientov užívajúcich amoxicilín/kyselinu klavulánovú sa preto musia interpretovať opatrne a potvrdiť inými diagnostickými metódami.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 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 bez hlásení o interakcii. V literatúre sa však uvádzajú prípady zvýšeného medzinárodného normalizovaného pomeru u pacientov s udržiavacou liečbou acenokumarolom alebo warfarínom, ktorým bol predpísaný amoxicilín. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, po pridaní alebo vysadení amoxicilínu sa má starostlivo sledovať protrombínový čas alebo medzinárodný normalizovaný pomer. Okrem toho 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, čo môže viesť k zvýšeným a pretrvávajúcim krvným hladinám amoxicilínu.

Mofetil-mykofenolát

U pacientov užívajúcich mofetil-mykofenolát bolo pri súbežnom podávaní s perorálnym amoxicilínom spolu s kyselinou klavulánovou hlásené zníženie koncentrácie aktívneho metabolitu kyseliny mykofenolovej (MPA) približne o 50 % 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 liečby touto kombináciou a krátko po skončení antibiotickej liečby je však potrebné vykonávať dôkladné 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 nepoukazujú na zvýšené riziko vrodených malformácií. V štúdiu u žien s predčasnou ruptúrou plodových obalov sa zistilo, že profylaktická liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou môže súvisieť so zvýšeným rizikom

nekrotizujúcej enterokolitídy u novorodencov. Počas gravidity je potrebné vyhnúť sa použitiu, pokiaľ to lekár nepovažuje za nevyhnutné.

Dojčenie

Obe liečivá sa vylučujú do ľudského mlieka (nie sú známe účinky kyseliny klavulánovej u dojčiat). 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 len po zhodnotení 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 hlásené nežiaduce reakcie na liek (*Adverse Drug Reactions*, ADR) sú hnačka, nauzea a vracanie.

ADR zaznamenané v klinických štúdiách s amoxicilínom/kyselinou klavulánovou a po uvedení amoxicilínu/kyseliny klavulánovej na trh, zoradené podľa MedDRA tried orgánových systémov, 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)

Infekcie a nákazy	
Slizničná a kožná kandidóza	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 imunitného systému¹⁰	
Angioneurotický edém	Neznáme
Anafylaxia	Neznáme
Syndróm podobný sérovej chorobe	Neznáme
Hypersenzitívna vaskulitída	Neznáme
Poruchy nervového systému	
Závraty	Menej časté
Bolesť hlavy	Menej časté
Reverzibilná hyperaktivita	Neznáme
Kŕče ²	Neznáme
Aseptická meningitída	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Kounisov syndróm	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	

Hnačka	Veľmi časté
Nauzea ³	Časté
Vracanie	Časté
Indigescia	Menej časté
Kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík ⁴	Neznáme
Čierny chlpitý jazyk	Neznáme
Enterokolitída vyvolaná liekom	Neznáme
Akútna pankreatitída	Neznáme
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Vzostup hodnôt AST a/aleboALT ⁵	Menej časté
Hepatitída ⁶	Neznáme
Cholestatická žltáčka 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 exantémová pustulóza (AGEP) ⁹	Neznáme
Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)	Neznáme
IgA lineárna dermatóza	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	
Intersticiálna nefritída	Neznáme
Kryštalúria ⁸ (vrátane akútneho poškodenia obličiek)	Neznáme
¹ Pozri časť 4.4 ² Pozri časť 4.4 ³ Nauzea je častejšie spojená s užívaním vyšších perorálnych dávok. Ak sa objavia gastrointestinálne reakcie, môže ich zmierniť užívanie amoxicilínu/kyseliny klavulánovej s jedlom. ⁴ Vrátnane pseudomembranózneho kolitídy a hemoragickej kolitídy (pozri časť 4.4) ⁵ Mierny vzostup hodnôt AST a/alebo ALT sa zaznamenal u pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami, ale význam týchto zistení nie je známy. ⁶ Tieto nežiaduce účinky sa zaznamenali pri užívaní iných penicilínov a cefalosporínov (pozri časť 4.4). ⁷ Ak sa vyskytne alergická dermatitída, musí sa liečba ukončiť (pozri časť 4.4). ⁸ Pozri časť 4.9 ⁹ Pozri časť 4.4 ¹⁰ 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 PredávkovaniePríznaky 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 dostávajú vysoké dávky, sa môžu vyskytnúť kŕče.

Boli hlásené prípady precipitácie amoxicilínu v močových katéetroch, a to predovšetkým po intravenóznom podaní veľkých dávok. Priechodnosť katétra je potrebné pravidelne kontrolovať (pozri časť 4.4).

Liečba intoxikácie

Gastrointestinálne príznaky sa môžu liečiť symptomaticky, pričom sa má venovať pozornosť rovnováhe voda/elektrolyt.

Amoxicilín/kyselinu klavulanovú je možné 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) pri biosyntéze bakteriálneho peptidoglykán, ktorý je integrálnou štrukturálnou zložkou bunkovej steny baktérie. Inhibícia syntézy peptidoglykán vedie k oslabeniu bunkovej steny, po ktorom zvyčajne nasleduje bunková lýza a smrť.

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

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

Mechanizmus rezistencie:

Dva hlavné mechanizmy rezistencie na amoxicilín/kyselinu klavulanovú sú:

- Inaktivácia tými bakteriálnymi betalaktamázami, ktoré samé nie sú inhibované kyselinou klavulanovou, vrátane tých z triedy 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 (minimálna inhibičná koncentrácia) pre testovanie citlivosti pre amoxicilín/kyselinu klavulanovú boli stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) a sú uvedené tu:

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

Prevalencia rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo líšiť a je potrebné získať lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. Ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť liečiva je pri najmenšom u niektorých typov infekcií sporná, je potrebné v prípade potreby vyhľadať radu odborníka.

Obvykle citlivé druhy <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>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> a iné betahemolytické streptokoky skupina <i>Streptococcus viridans</i> <u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaeróbne mikroorganizmy</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia <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>
Inherentne rezistentné organizmy <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 pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

[§] Prirodzená stredná citlivosť pri neprítomnosti získaného mechanizmu rezistencie.

[£] Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na amoxicilín/kyselinu klavulánovú.

¹ *Streptococcus pneumoniae*, ktorý je rezistentný na penicilín, sa nemá liečiť touto formou amoxicilínu/kyseliny klavulánovej (pozri časti 4.2 a 4.4).

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 (875 mg/125 mg tablety podávané dvakrát denne) podávali nalačno skupinám zdravých dobrovoľníkov.

Priemerné ($\pm$ SD) hodnoty farmakokinetických parametrov					
Podané liečivo (liečivá)	Dávka	C_{max}	T_{max}^*	$AUC_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
	(mg)	(mikrogram/ml)	(h)	(mikrogram.h/ml)	(h)
Amoxicilín					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
Kyselina klavulánová					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 $\pm$ 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 $\pm$ 3,04	0,96 $\pm$ 0,12
AMX – 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 kyseliny klavulánovej.

Distribúcia

Približne 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 pre amoxicilín a približne 0,2 l/kg pre kyselinu klavulánovú.

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

Štúdie na zvieratách nepreukázali významné zadržiavanie látok súvisiacich s liečivom v tkanivách ani pri jednej zo zložiek. 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 % počiatočnej dávky. Kyselina klavulánová sa u človeka značne metabolizuje a vylučuje močom a stolicou a vo forme oxidu uhličitého vo vydychovanom vzduchu.

Eliminácia

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

U zdravých osôb je priemerný polčas eliminácie 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 250 mg/125 mg alebo 500 mg/125 mg tabliet. Rôzne štúdie zistili, že počas 24 hodín sa močom vylúči 50 – 85 % amoxicilínu a 27 – 60 % kyseliny klavulánovej. V prípade kyseliny klavulánovej sa najväčšie množstvo liečiva vylúči počas prvých 2 hodín po podaní.

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

Vek

Polčas eliminácie 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 kvôli nezrelosti renálnej cesty vylučovania. Keďže u starších pacientov je pravdepodobnejšie, že budú mať zníženú funkciu 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, keďže 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 funkcia pečene sa má sledovať v pravidelných intervaloch.

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 zmenu farby jazyka.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

celulóza, mikrokryštalická
karboxymetylškrob A, sodná soľ
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza 2910
oxid titaničitý (E 171)
etylcelulóza
triacetín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
Po prvom otvorení vrečka: 45 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pred prvým otvorením:

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Po prvom otvorení vrečka:

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVDC/PVC//Al blister v hliníkovom ochrannom vrečku, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 7, 14 alebo 21 filmom obalených tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0208/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2022/02759-REG

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025