

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MEDOCLAV 1,2 g
prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1000 mg amoxicilínu (ako sodnú soľ amoxicilínu) a 200 mg kyseliny klavulanovej (ako káliumklavulanát).
Liek obsahuje 62,9 mg (2,7 mmol) sodíka a 39,3 mg (1,0 mmol) draslíka v jednej injekčnej liekovke.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Sterilný prášok na injekčný a infúzny roztok.
Biely alebo takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

- Ťažké infekcie ucha, nosa a hrdla (akými sú mastoiditída, peritonzilárne infekcie, epiglottitída a sinusitída v prípade, keď sú sprevádzané závažnými systémovými prejavmi a príznakmi)
- Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovanej)
- Pneumónia získaná v komunite
- Cystitída
- Pyelonefritída
- Infekcie kože a mäkkých tkanív, najmä celulitída, pohryznutie zvierat'om, závažný 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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávky sú všade vyjadrené v zmysle obsahu amoxicilínu/kyseliny klavulánovej, okrem prípadov, v ktorých sú dávky vyjadrené v zmysle jednotlivkej 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 liekov (napr. takých, ktoré poskytujú vyššie dávky amoxicilínu a/alebo odlišný pomer amoxicilínu a kyseliny klavulánovej) (pozri časti 4.4 a 5.1). Tento prášok na injekčný alebo infúzny roztok lieku MEDOCLAV poskytuje celkovú dennú dávku 3 000 mg amoxicilínu a 600 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.

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

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

Dospelí a deti s 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 než 1 hodinu je odporúčaná dávka MEDOCLAVU 1 000 mg/200 mg až 2 000 mg/200 mg podávaných pri navodení anestézie (dávku 2 000 mg/200 mg možno dosiahnuť použitím alternatívneho intravenózneho lieku). Pri zákrokoch trvajúcich dlhšie než 1 hodinu je odporúčaná dávka MEDOCLAVU 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 intravenóznú alebo perorálnu liečbu.
--	---

Deti s telesnou hmotnosťou < 40 kg

Odporúčané dávky:

- *Deti vo veku od 3 mesiacov:* 25 mg/5 mg na kg telesnej hmotnosti každých 8 hodín.
- *Deti vo veku do 3 mesiacov alebo s telesnou hmotnosťou menej ako 4 kg:* 25 mg/5 mg na kg telesnej hmotnosti každých 12 hodín.

Starší pacienti

Nie je potrebná 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 hmotnosťou ≥ 40 kg

CrCl: 10 – 30 ml/min	Úvodná dávka 1 000 mg/200 mg a potom 500 mg/100 mg podávaných dvakrát denne
CrCl < 10 ml /min	Úvodná dávka 1 000 mg/200 mg a potom 500 mg/100 mg podávaných každých 24 hodín
Hemodialýza	Úvodná 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 podávajúte opatrne a v pravidelných intervaloch sledujte funkciu pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

Spôsob podávania

MEDOCLAV je určený na intravenózne použitie.

MEDOCLAV 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. MEDOCLAV nie je vhodný na intramuskulárne podanie.

Deťom vo veku do 3 mesiacov sa MEDOCLAV môže podávať iba infúziou.

Liečba liekom MEDOCLAV sa môže začať s použitím intravenózneho prípravku a dokončiť s vhodnou perorálnou formou, ak sa to považuje za vhodné pre individuálneho pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá, na ktorýchkoľvek z penicilínov.

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

Anamnéza žltacky alebo 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. 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 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 neutrofilou. Vyskytli sa závažné prípady vrátane progresie do šoku.

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

Táto forma MEDOCLAVU nemusí byť vhodná na použitie, keď existuje vysoké riziko, že predpokladané patogény majú rezistenciu na betalaktámové liečivá, ktorá nie je sprostredkovaná betalaktamázami citlivými na inhibíciu kyselinou klavulánovou. Keďže nie sú k dispozícii žiadne špecifické údaje

o $T > MIC$ a údaje pre porovnateľné perorálne formy lieku sú hraničné, táto forma lieku (bez dodatočného amoxicilínu) nemusí byť vhodná 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).

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 rastu 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 podávať opatrne pacientom 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 bezprostredne po ich vysadení. Ak sa vyskytne kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík, musí sa liečba liekom MEDOCLAV 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 bolo zriedkavo hlásené 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 kryštália (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 kryštálie vyvolanej amoxicilínom. U pacientov, ktorí majú v močovom mechúre zavedený katéter, sa má pravidelne kontrolovať jeho priechodnosť (pozri časti 4.8 a 4.9). Počas liečby amoxicilínom sa majú 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 62,9 mg (2,7 mmol) sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 3,15 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek obsahuje 39,3 mg (1,0 mmol) draslíka v injekčnej liekovke. Musí sa to vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulanciá

Perorálne antikoagulanciá a penicilínové antibiotiká sa v praxi používajú v značnej miere, 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.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani 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 liečivá sa vylučujú do materského mlieka (o účinkoch kyseliny klavulánovej na dojčené dieťa nie sú informácie). V dôsledku toho sa u dojčeného dieťaťa môže vyskytnúť hnačka a hubová infekcia slizníc, a preto sa dojčenie možno bude musieť prerušiť. Amoxicilín/kyselina klavulánová sa majú používať počas dojčenia až po zhodnotení pomeru prínosu a rizika ošetrojúcim lekárom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch tohto lieku 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.

Nižšie sú uvedené ADR zaznamenané v klinických skúšaniach s amoxicilínom/kyselinou klavulánovou a v rámci pozorovania po uvedení lieku MEDOCLAV na trh a sú zoradené podľa tried orgánových systémov podľa MedDRA.

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)

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	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		mukokutánna kandidóza				rast necitlivých mikroorganizmov
Poruchy krvi a lymfatického systému				reverzibilná leukopénia (vrátane neutropénie), trombocytopénia		reverzibilná agranulocytóza, hemolytická anémia, predĺženie času krvácania a protrombínového času ¹
Poruchy imunitného systému ⁸						angioneurotický edém, anafylaxia, syndróm podobný sérovej chorobe, hypersenzitívna vaskulitída
Poruchy ciev				tromboflebitída ²		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti						Kounisov syndróm

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Veľmi zriedkavé < 1/10 000	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy nervového systému			závrat, bolesť hlavy			Kŕče ¹ , aseptická meningitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu		hnačka	Indigescia nauzea, vracanie			kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík ³ , enterokolitída vyvolaná liekom, akútna pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest			vzostup hodnôt AST a/alebo ALT ⁴			Hepatitída ⁵ , cholestatická žltáčka ⁵
Poruchy kože a podkožného tkaniva ⁶			kožná vyrážka, pruritus, urtikária	multiformný erytém		Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, bulózna exfoliatívna dermatitída, IgA lineárna dermatóza
						akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP) ¹ Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
Poruchy obličiek a močových ciest						intersticiálna nefritída, kryštálúria (vrátane akútneho poškodenia obličiek) ⁷

¹ Pozri časť 4.4

² V mieste podania injekcie

³ Vráťane pseudomembranóznej kolitídy a hemoragickej kolitídy (pozri časť 4.4)

⁴ Stredne závažný vzostup hodnôt AST a/alebo ALT sa zaznamenal u pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami, ale význam týchto zistení nie je známy.

⁵ Tieto nežiaduce účinky sa zaznamenali pri užívaní iných penicilínov a cefalosporínov (pozri časť 4.4).

⁶ Ak sa vyskytne alergická dermatitída, musí sa liečba ukončiť (pozri časť 4.4).

⁷ Pozri časť 4.9

⁸ 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 katetri, 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 klavulanovú 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 klavulanová je betalaktám, ktorý je 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 ($T > MIC$) 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

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

Mikroorganizmus	Hraničné hodnoty citlivosti (µg/ml)		
	Citlivé	Stredne citlivé	Rezistentné
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catharrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koaguláza negatívne stafylokoky ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1 – 2	> 2
Enterobaktérie ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegatívne anaeróby ¹	≤ 4	8	> 8
Grampozitívne anaeróby ¹	≤ 4	8	> 8
Hraničné hodnoty nezávislé od bakteriálnych druhov ¹	≤ 2	4 – 8	> 8
¹ Hlásené hodnoty sa týkajú koncentrácií amoxicilínu. Pre účely testovania citlivosti je koncentrácia kyseliny klavulánovej pevne stanovená na 2 mg/l. ² Hlásené hodnoty sa týkajú koncentrácií oxacilínu. ³ Hraničné hodnoty v tabuľke vychádzajú z hraničných hodnôt ampicilínu. ⁴ Hraničná hodnota rezistencie rovnajúca sa R > 8 mg/l zaisťuje, že všetky izoláty s mechanizmom rezistencie sú hlásené ako rezistentné. ⁵ Hraničné hodnoty v tabuľke vychádzajú z hraničných hodnôt benzylpenicilínu.			

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.

Obvykle citlivé druhy Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín) [‡] <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> a iné betahemolytické streptokoky Skupina <i>Streptococcus viridans</i> Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> [§] <i>Pasteurella multocida</i> Anaeróbne mikroorganizmy <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy <i>Enterococcus faecium</i> [§] Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Inherentne rezistentné mikroorganizmy Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Iné mikroorganizmy <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i>

Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Prirodzená intermediárna citlivosť pri neprítomnosti získaného mechanizmu rezistencie.

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

§ Všetky kmene s rezistenciou na amoxicilín, ktorá nie je sprostredkovaná betalaktamázami, sú rezistentné na amoxicilín/kyselinu klavulánovú.

¹ Táto forma amoxicilínu/kyseliny klavulánovej nemusí byť vhodná na liečbu *Streptococcus pneumoniae*, ktorý je rezistentný na penicilín (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

Nižšie sú uvedené farmakokinetické výsledky získané v štúdiách, v ktorých sa amoxicilín/kyselina klavulánová podávali skupinám zdravých dobrovoľníkov, a to v dávke 1 000 mg/200 mg podávanej formou intravenózne bolusovej injekcie.

Priemerné hodnoty (±SD) farmakokinetických parametrov					
Intravenózna bolusová injekcia					
Podaná dávka	Amoxicilín				
	Dávka	Priemerná maximálna koncentrácia v sére (µg/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Množstvo zistené v moči (%; 0 až 6 h)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Kyselina klavulánová					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoxicilín, CA – kyselina klavulánová					

Distribúcia

Asi 25 % z celkového množstva kyseliny klavulánovej v plazme a 18 % z celkového množstva amoxicilínu v plazme sa viaže na bielkoviny. Zdanlivý distribučný objem je 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 žľi 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).

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 500 mg/100 mg alebo jednorazovej dávky 1 000 mg/200 mg formou intravenózne bolusovej injekcie. 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.

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 zachovajú dostatočné hladiny kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

Štúdie karcinogenity sa s kombináciou amoxicilín/kyselina klavulánová alebo jej zložkami neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s liekmi z krvi, inými proteínovými tekutinami, ako sú proteínové hydrolyzáty alebo s intravenóznymi lipidovými emulziami.

Ak je MEDOCLAV 1,2 g predpísaný súčasne s aminoglykozidmi, antibiotiká sa nesmú miešať v jednej injekčnej striekačke alebo v jednej infúznej fľaši, pretože by mohlo dôjsť k strate účinnosti aminoglykozidov.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z číreho bezfarebného skla (trieda II) s nominálnym objemom 20 ml uzavretá chlórbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom alebo hliníkovým uzáverom so šedým plastovým odnímateľným viečkom „flip-off“, škatuľka.

Veľkosť balenia: 1, 10, 25, 50 alebo 100 injekčných liekoviek
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava intravenózneho roztoku

Obsah injekčnej liekovky sa má rozpustiť v 20 ml vody na injekciu. Čas rekonštitúcie je zvyčajne 1 minúta. Pred podaním je potrebné roztok vizuálne skontrolovať, použiť sa má len roztok, ktorý neobsahuje viditeľné častice.

Prípravený roztok sa podáva pomalou intravenóznou injekciou trvajúcou 3 až 4 minút a to do 20 minút po rekonštitúcii. Môže sa podať priamo do žily alebo pomocou infúznej súpravy.

Príprava intravenózneho infúzie

Obsah injekčnej liekovky sa rozpustí vyššie uvedeným spôsobom a získaný roztok sa bezodkladne pridá do 100 ml infúzneho roztoku.

MEDOCLAV 1,2 g sa môže podávať formou infúzie po pridaní vody na injekciu, 0,9% roztoku chloridu sodného alebo Ringerovho laktátového roztoku. Infúziu podávajú 30 – 40 minút a ukončíte do 4 hodín od rekonštitúcie vo vode na injekciu. Ak sa použije 0,9% roztok chloridu sodného alebo Ringerov laktátový roztok infúziu treba podať do 3 hodín po rekonštitúcii. Zvyšky antibiotických roztokov treba zlikvidovať.

MEDOCLAV 1,2 g je menej stabilný v infúzii obsahujúcej glukózu, dextran alebo bikarbonát. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má byť zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupolis Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0097/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13.februára 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. mája 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025