

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Amoksiklav 625 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg amoxicilínu (ako trihydrát amoxicilínu) a 125 mg kyseliny klavulanovej (ako klavulanát draselný). Pomer liečiv je 4:1.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až svetložlté, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety s vyrazeným GG N6 na jednej strane a dĺžkou približne 21 mm, šírkou 10 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Amoksiklav je indikovaný na liečbu nasledovných infekcií dospelým a deťom (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1):

- akútna bakteriálna sínusitída (adekvátne diagnostikovaná)
- akútna otitis media
- pneumónia získaná v komunite
- akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovaná)
- cystitída
- pyelonefritída
- infekcie kože a mäkkých tkanív, najmä celulitída, pohryznutie zvierat'om a ťažké dentálne abscesy so šíriacou sa celulitídou
- infekcie kostí a kĺbov, najmä osteomyelitída.

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 klavulanovej, okrem prípadov, v ktorých sú dávky vyjadrené v zmysle jednotlivej zložky.

Pri výbere dávky Amoksiklavu 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 zväžiť 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).

Dospelým a deťom s telesnou hmotnosťou  $\geq 40$  kg táto formulácia Amoksiklavu poskytuje celkovú dennú dávku 1 500 mg amoxicilínu/375 mg kyseliny klavulánovej, ak sa podá tak, ako je odporúčané nižšie. Deťom s telesnou hmotnosťou  $< 40$  kg táto formulácia Amoksiklavu poskytuje maximálnu dennú dávku 2 400 mg amoxicilínu/600 mg kyseliny klavulánovej, ak sa podá tak, ako je odporúčané nižšie. Ak sa zvažuje použitie vyššej dennej dávky amoxicilínu, odporúča sa použiť inú liekovú formu Amoksiklavu, aby sa zabránilo podaniu zbytočne vysokej dávky kyseliny klavulánovej (pozri časti 4.4 a 5.1).

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)

*Dospelí a deti s telesnou hmotnosťou  $> 40$  kg*

Odporúčaná dávka:

Jedna tableta (500 mg/125 mg dávka) trikrát denne.

*Deti s telesnou hmotnosťou  $< 40$  kg*

Odporúčaná dávka:

20 mg/5 mg/kg/deň až 60 mg/15 mg/kg/deň rozdelených do 3 dávok.

Deti sa môžu liečiť kombináciou amoxicilínu/kyseliny klavulánovej vo forme tabliet, perorálnej suspenzie alebo granulátu na perorálnu suspenziu v pediatrických vreckách.

Deti vo veku 6 rokov a mladšie sa uprednostňuje liečiť práškom alebo granulátom na perorálnu suspenziu.

U detí do 2 rokov nie sú dostupné žiadne údaje o dávkach formulácie amoxicilín/kyselina klavulánová 4:1 vyšších ako 40 mg/10 mg/kg/deň.

*Starší pacienti*

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

*Porucha funkcie obličiek*

Úprava dávky závisí od maximálnej odporúčanej hladiny amoxicilínu. U pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) viac ako 30 ml/min nie je potrebná úprava dávky.

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

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg dvakrát denne
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg jedenkrát denne
Hemodialýza	500 mg/125 mg každých 24 hodín, plus 500 mg/125 mg počas dialýzy, opakovaných na konci dialýzy (keď sérové koncentrácie amoxicilínu aj kyseliny klavulánovej klesajú).

*Deti s telesnou hmotnosťou  $< 40$  kg*

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg dvakrát denne (maximálne 500 mg/125 mg dvakrát denne)
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg ako jednorazová denná dávka (maximálne 500 mg/125 mg)
Hemodialýza	15 mg/3,75 mg/kg raz denne. Pred hemodialýzou 15 mg/3,75 mg/kg. Po hemodialýze sa ma podať 15 mg/3,75 mg/kg, aby sa obnovili hladiny liečiv.

### *Porucha funkcie pečene*

Dávajte s opatrnosťou a v pravidelných intervaloch monitorujte funkciu pečene (pozri časti 4.3. a 4.4).

### Spôsob podávania

Amoksiklav je určený na perorálne použitie.

Aby sa minimalizovala potenciálna gastrointestinálna intolerancia má sa podávať s jedlom.

Liečba sa môže začať parenterálne v súlade s SPC i.v. formulácie a pokračovať s perorálnou liekovou formou.

### **4.3 Kontraindikácie**

- precitlivenosť na liečivá, na ktorýkoľvek z penicilínov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- závažná náhla hypersenzitívna reakcia v anamnéze (napr. anafylaxia) na iný betalaktámový liek (napr. cefalosporín, karbapeném alebo monobaktám)
- hepatitída/porucha funkcie pečene spôsobené amoxicilínom/kyselinou klavulánovou (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 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 neutrofiliiou. Vyskytli sa závažné prípady vrátane progresie do šoku.

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

Amoksiklav nie je vhodný v prípade vysokého rizika, že predpokladané patogény sú rezistentné na betalaktámy, ktorých citlivosť na betalaktamázy nie je sprostredkovaná inhibíciou kyseliny klavulánovej. Amoksiklav sa nemá používať na liečbu infekcie spôsobenej *S. pneumoniae* rezistentného na penicilín.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u tých, ktorí dostávajú vysoké dávky sa môžu vyskytnúť krče (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 Amoksiklavu môže niekedy viesť k nadmernému rastu necitlivých mikroorganizmov.

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

U pacientov so zjavnou poruchou funkcie pečene sa má amoxicilín/kyselina klavulánová podávať s opatnosťou (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 znaky a symptómy 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 sa má okamžite ukončiť a po konzultácii začne lekár vhodnú terapiu. Antipropulzíva 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 antikoagulantia, pacienta je potrebné primerane sledovať. Môže byť potrebná úprava dávky perorálneho antikoagulantia na udržanie požadovaného stupňa koagulácie (pozri časti 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 na princípe glukózooxidázy pri testovaní prítomnosti glukózy v moči, pretože použitie neenzymatických metód môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom.

Prítomnosť kyseliny klavulánovej v Amoksiklave 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 skřížené reakcie s non-*Aspergillus* polysacharidmi a polyfuranózou. Z tohto dôvodu sa majú pozitívne výsledky testov u pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou interpretovať obozretne a majú byť potvrdené inými diagnostickými metódami.

#### Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku

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

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Perorálne antikoagulanciá

Perorálne antikoagulanciá a penicilínové antibiotiká sa v praxi používali bez hlásení interakcie. 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 (INR) sa má starostlivo sledovať s možnosťou pridania alebo vysadenia amoxicilínu. Navyše, 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 kyselinou klavulánovou bola pred podaním dávky mofetil-mykofenolátu u pacientov hlásená znížená koncentrácia aktívneho metabolitu kyseliny mykofenolovej (MPA) o približne 50%. Zmena v hladine MPA pred podaním dávky mofetil-mykofenolátu nemusí predstavovať zmeny v celkovom vystavení sa MPA. Preto pokiaľ neexistuje klinický dôkaz 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 dôkladný klinický monitoring.

## 4.6 Fertilita, 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 štúdiu 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 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 zvažovať 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 ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )

Zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ )

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ )

Neznáme (z dostupných údajov)

<b>Infekcie a nákazy</b>	
Kandidóza kože a slizníc	Časté
Premnoženie necitlivých mikroorganizmov	Neznáme
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Reverzibilná leukopénia (vrátane neutropénie)	Zriedkavé
Trombocytopénia	Zriedkavé
Reverzibilná agranulocytóza	Neznáme
Hemolytická anémia	Neznáme
Predĺženie času krvácania a protrombínového času <sup>1</sup>	Neznáme
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Kounisov syndróm	Neznáme
<b>Poruchy imunitného systému<sup>2</sup></b>	
Angioneurotický edém	Neznáme
Anafylaxia	Neznáme
Syndróm podobný sérovej chorobe	Neznáme
Hypersenzitívna vaskulitída	Neznáme
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Závrat	Menej časté
Bolesť hlavy	Menej časté
Reverzibilná hyperaktivita	Neznáme
Konvulzie <sup>1</sup>	Neznáme
Aseptická meningitída	Neznáme
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Hnačka	Veľmi časté
Nauzea <sup>3</sup>	Časté
Vracanie	Časté
Porucha trávenia	Menej časté
Kolitída spojená s antibiotikami <sup>4</sup>	Neznáme
Enterokolitída vyvolaná liekom	Neznáme
Akútna pankreatitída	Neznáme
„Čierny chlpatý jazyk“	Neznáme
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	
Nárast hodnôt AST a/alebo ALT <sup>5</sup>	Menej časté
Hepatitída <sup>6</sup>	Neznáme
Cholestatická žltáčka <sup>6</sup>	Neznáme
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva<sup>7</sup></b>	
Kožná vyrážka	Menej časté
Pruritus	Menej časté
Urtikária	Menej časté
Multiformný erytém	Zriedkavé
Stevensov-Johnsonov syndróm	Neznáme
Toxická epidermálna nekrolýza	Neznáme
Bulózna exfoliatívna dermatitída	Neznáme
Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) <sup>1</sup>	Neznáme
Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, Drug	Neznáme

reaction with eosinophilia and systemic symptoms)	
Symetrický liekmi navodený intertriginózný a flexurálny exantém ( <i>Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema</i> , SDRIFE) (paviání syndróm)	Neznáme
IgA lineárna dermatóza	Neznáme
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Intersticiálna nefritída	Neznáme
Kryštalúria (vrátane akútneho poškodenia obličiek) <sup>8</sup>	Neznáme
<sup>1</sup> Pozri časť 4.4 <sup>2</sup> Pozri časť 4.3 a 4.4 <sup>3</sup> Nauzea je častejšie spájaná s vyššími perorálnymi dávkami. Gastrointestinálne reakcie sa môžu znížiť podávaním Amoksiklavu pred jedlom. <sup>4</sup> Vrátať pseudomembranóznej kolitídy a hemoragickej kolitídy (pozri časť 4.4) <sup>5</sup> Mierny nárast AST a/alebo ALT sa môže zaznamenať u pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami, ale významnosť týchto zistení nie je známa. <sup>6</sup> Tieto udalosti boli zaznamenané u iných penicilínov a cefalosporínov (pozri časť 4.4) <sup>7</sup> Ak sa objaví hypersenzitívna dermatitída, liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.4). <sup>8</sup> Pozri časti 4.4 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 príznaky 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 katétra (pozri časť 4.4).

### Liečba predávkovania

Gastrointestinálne príznaky sa majú liečiť symptomaticky, so zreteľom na rovnováhu tekutín/elektrolytov.

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa dá odstrániť z 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 semisyntetický penicilín (betalaktámové antibiotikum), ktorý inhibuje jeden alebo viac enzýmov (často označované ako proteíny viažuce penicilín, PBP) pri biosyntéze bakteriálneho peptidoglykán, ktorý je integrálnou štruktúrnou súčasťou bunkovej steny baktérie. Inhibícia syntézy peptidoglykán 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 betalaktamové antibiotikum štruktúrou podobné penicilínom. Inaktivuje niektoré enzýmy betalaktamázy, čím chráni amoxicilín pred inaktíváciou. Kyselina klavulánová nemá samostatne klinicky významný antibakteriálny účinok.

#### Mechanizmus rezistencie

Existujú dva hlavné mechanizmy rezistencie na amoxicilín/kyselinu klavulánovú:

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

Prevalencia rezistencie môže kolísť 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) <sup>£</sup>

Koaguláza negatívne stafylokoky (citlivé na meticilín)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* a iné betahemolytické streptokoky

Skupina *Streptococcus viridans*

##### Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

*Capnocytophaga spp.*

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

##### Anaeróbne mikroorganizmy

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella sp.*

#### **Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia**

##### Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy

*Enterococcus faecium* <sup>§</sup>

Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy

*Escherichia coli*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*  
*Neisseria gonorrhoeae*<sup>§</sup>

Anaeróbne grampozitívne mikroorganizmy

*Staphylococcus saccharolyticus*

**Inherentne rezistentné organizmy**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**

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Chlamydia trachomatis*  
*Coxiella burnetti*  
*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup> Prirodzená intermediárna citlivosť bez prítomnosti získaného mechanizmu rezistencie.

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

<sup>§</sup> Všetky kmene rezistentné na amoxicilín, ktorých rezistencia nie je sprostredkovaná betalaktamázou, sú rezistentné na amoxicilín/kyselinu klavulánovú.

<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae*, ktorý je rezistentný na penicilín, sa nemá liečiť touto kombináciou amoxicilínu/kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.4).

<sup>2</sup> Kmene so zníženou citlivosťou boli hlásené v niektorých krajinách EU s frekvenciou vyššou ako 10 %

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**Absorpcia

Amoxicilín a kyselina klavulánová sú úplne rozpustné vo vodnom roztoku s fyziologickým pH. Obidve zložky sa rýchlo a dobre absorbujú po perorálnom podaní. Po perorálnom podaní je dostupnosť amoxicilínu a kyseliny klavulánovej približne 70 %. Plazmatické profily oboch zložiek sú podobné a čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie ( $t_{max}$ ) je v každom prípade približne 1 hodina.

Výsledky farmakokinetického štúdie, v ktorej sa amoxicilín/kyselina klavulánová (500 mg/125 mg tablety podané dvakrát denne) podávali na lačno skupinám zdravých dobrovoľníkov sú uvedené nižšie.

Stredné ( $\pm$ SD) farmakokinetické parametre					
Podané liečivo (liečivá)	Dávka	$C_{max}$	$t_{max}$ *	AUC (0-24 h)	$t_{1/2}$
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)

Amoxicilín					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Kyselina klavulánová					
AMX/CA 500/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMX – amoxicilín, CA – kyselina klavulánová * stredná hodnota (medián)					

Sérové koncentrácie amoxicilínu a kyseliny klavulánovej v kombinácii amoxicilín/kyselina klavulánová sú podobné tým, ktoré sa dosiahli po perorálnom podaní ekvivalentných dávok amoxicilínu a kyseliny klavulánovej samostatne.

### 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 žľníku, 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 v tkanivách. 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 klavulánová 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 jednotlivej dávky amoxicilínu/kyseliny klavulánovej 250 mg/125 mg alebo 500 mg/125 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).

### Vek

Polčas eliminácie amoxicilínu je podobný u detí vo veku od 3 mesiacov do 2 rokov 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 nedostatočného vývinu renálnej eliminácie. Pretože

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

### Pohlavie

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

### 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**

#### *Jadro tablety:*

oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
stearát horečnatý (E 572)  
karboxymetylškrob A, sodná soľ  
celulóza, mikrokryštalická (E 460)

#### *Filmová vrstva:*

trietyl-citrát  
hypromelóza  
mastenec  
etylcelulóza  
cetylalkohol  
laurylsíran sodný  
oxid titaničitý E 171

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.  
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

Al/Al blister

Al/PE strip

Veľkosť balenia: 21 filmom obalených tabliet

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

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ľubľana  
Slovinsko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

15/0265/92-C/S

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

Dátum prvej registrácie: 15. apríla 1992  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. júla 2003

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2026