

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MEDOCLAV 375 mg

MEDOCLAV 625 mg

MEDOCLAV 1 g

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Jedna filmom obalená tableta lieku MEDOCLAV 625 mg obsahuje amoxicilín 500 mg (vo forme trihydrátu amoxicilínu) a kyselinu klavulánovú 125 mg (vo forme káliumklavulanátu).

Jedna filmom obalená tableta lieku MEDOCLAV 1 g obsahuje amoxicilín 875 mg (vo forme trihydrátu amoxicilínu) a kyselinu klavulánovú 125 mg (vo forme káliumklavulanátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

MEDOCLAV 375 mg: biele, filmom obalené tablety, kapsulovitého tvaru, konvexné, na jednej strane s deliacou ryhou, na druhej strane s označením MC, s priemerom jadra 17,5 mm x 8 mm.

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

MEDOCLAV 625 mg: biele, filmom obalené tablety, kapsulovitého tvaru, konvexné, s priemerom jadra 19,0 mm x 10 mm.

MEDOCLAV 1 g: biele, konvexné, filmom obalené tablety kapsulovitého tvaru, s priemerom jadra 21,5 mm x 10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

MEDOCLAV 375 mg	MEDOCLAV 625 mg	MEDOCLAV 1 g
Akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná)	Akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná)	Akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná)
	Akútna otitis media	Akútna otitis media

MEDOCLAV 375 mg	MEDOCLAV 625 mg	MEDOCLAV 1 g
	Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovanej)	Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovanej)
	Pneumónia získaná v komunite	Pneumónia získaná v komunite
Cystitída	Cystitída	Cystitída
Pyelonefritída	Pyelonefritída	Pyelonefritída
	Infekcie kože a mäkkých tkanív, najmä flegmóna, pohryznutie zvieraťom, ťažký dentálny absces so šíriacou sa flegmónou.	Infekcie kože a mäkkých tkanív, najmä flegmóna, pohryznutie zvieraťom, ťažký dentálny absces so šíriacou sa flegmónou.
	Infekcie kostí a kĺbov, najmä osteomyelitída.	Infekcie kostí a kĺbov, najmä osteomyelitída.
Flegmóna		
Pohryznutie zvieraťom		
Ťažký dentálny absces so šíriacou sa flegmónou		

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

- Predpokladané patogény a ich pravdepodobnú citlivosť na antibakteriálne látky (pozri časť 4.4)
- Závažnosť infekcie a miesto infekcie
- Vek, telesnú hmotnosť a funkciu obličiek pacienta, ako je uvedené nižšie.

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

MEDOCLAV 375 mg

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

Liečba nemá presiahnuť 14 dní bez vyšetrenia stavu pacienta

Dospelí a deti s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg

Jedna tableta užívaná trikrát denne.

Deti s telesnou hmotnosťou < 40 kg

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

MEDOCLAV 625 mg

Pre dospelých a deti s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg poskytuje táto lieková forma lieku MEDOCLAV celkovú dennú dávku 1 500 mg amoxicilínu/375 mg kyseliny klavulánovej, keď sa podáva tak, ako je odporúčané nižšie. Pre deti s telesnou hmotnosťou < 40 kg poskytuje táto lieková forma lieku MEDOCLAV maximálnu dennú dávku 2 400 mg amoxicilínu/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 inú silu lieku MEDOCLAV alebo 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 (údaje o dlhodobej liečbe, pozri časť 4.4).

Dospelí a deti s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg

Jedna tableta užívaná trikrát denne.

Deti s telesnou hmotnosťou < 40 kg

20 mg/5 mg/kg/deň až 60 mg/15 mg/kg/deň, ktoré sa podávajú rozdelené do troch dávok.

Deti sa môžu liečiť liekom MEDOCLAV vo forme tabliet alebo suspenzie. Deti vo veku do a vrátane 6 rokov je lepšie liečiť liekom MEDOCLAV vo forme suspenzie.

Nie sú k dispozícii klinické údaje o liekových formách 4:1 týkajúce sa dávok vyšších než 40 mg/10 mg/kg denne u detí mladších ako 2 roky.

MEDOCLAV 1 g

Pre dospelých a deti s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg poskytuje táto lieková forma lieku MEDOCLAV celkovú dennú dávku 1 750 mg amoxicilínu/250 mg kyseliny klavulánovej pri dávke podávanej dvakrát denne a 2 625 mg amoxicilínu/375 mg kyseliny klavulánovej pri dávke podávanej trikrát denne, keď sa podáva tak, ako je odporúčané nižšie. Pre deti s telesnou hmotnosťou < 40 kg poskytuje táto lieková forma lieku MEDOCLAV maximálnu dennú dávku 1 000 – 2 800 mg amoxicilínu/143 – 400 mg kyseliny klavulánovej, keď sa podáva tak, ako je odporúčané nižšie. Ak sa usúdi, že je potrebná vyššia denná dávka amoxicilínu, odporúča sa zvoliť inú silu lieku MEDOCLAV alebo 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 (údaje o dlhodobej liečbe, pozri časť 4.4).

Dospelí a deti s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg

Odporúčané dávky:

- štandardná dávka (pri všetkých indikáciách): 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 s telesnou hmotnosťou < 40 kg

Deti sa môžu liečiť liekom MEDOCLAV vo forme tabliet alebo suspenzie.

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 zväziť použitie až 70 mg/10 mg/kg/deň, ktoré sa podávajú rozdelené do dvoch dávok.

Nie sú k dispozícii klinické údaje o liekových formách 7:1 týkajúce sa dávok vyšších než 45 mg/6,4 mg na kg denne u detí mladších ako 2 roky.

Nie sú žiadne klinické údaje o liekových formách 7:1 pre pacientov mladších ako 2 mesiace. Preto nie je možné odporučiť dávkovanie pre túto skupinu pacientov.

Pre všetky sily

Starší pacienti

Nie je nevyhnutná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Úpravy dávky vychádzajú z maximálneho odporúčaného množstva amoxicilínu.

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

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

Dospelí a deti s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg

	MEDOCLAV 375 mg	MEDOCLAV 625 mg	MEDOCLAV 1 g
CrCl: 10 – 30 ml/min	250 mg/125 mg dvakrát denne	500 mg/125 mg dvakrát denne	
CrCl < 10 ml/min	250 mg/125 mg jedenkrát denne	500 mg/125 mg jedenkrát denne	
Hemodialýza	Dve dávky po 250 mg/125 mg každých 24 hodín, plus dve dávky po 250 mg/125 mg počas dialýzy, ktorých podanie sa zopakuje po ukončení dialýzy (keďže koncentrácie amoxicilínu aj kyseliny klavulánovej v sére sú znížené).	500 mg/125 mg každých 24 hodín, plus 500 mg/125 mg počas dialýzy, ktorých podanie sa zopakuje po ukončení dialýzy (keďže koncentrácie amoxicilínu aj kyseliny klavulánovej v sére sú znížené).	

U detí s telesnou hmotnosťou < 40 kg, ktoré majú klírens kreatinínu pod 30 ml/min, sa použitie foriem s pomerom amoxicilínu a kyseliny klavulánovej 2:1 neodporúča, keďže neumožňujú úpravy dávky. U takýchto pacientov sa odporúčajú liekové formy s pomerom amoxicilínu a kyseliny klavulánovej 4:1.

	MEDOCLAV 375 mg	MEDOCLAV 625 mg	MEDOCLAV 1 g
CrCl: 10 – 30 ml/min		15 mg/3,75 mg/kg dvakrát denne (maximálne 500/125 mg dvakrát denne).	
CrCl < 10 ml/min		15 mg/3,75 mg/kg formou jednorazovej dennej dávky (maximálne 500/125 mg).	

Hemodialýza		15 mg/3,75 mg/kg jedenkrát denne. Pred hemodialýzou sa má podať 15 mg/3,75 mg/kg. Po hemodialýze sa má podať 15 mg/3,75 mg na kg, aby sa obnovili hladiny lieku v krvnom obeh.	
-------------	--	---	--

Porucha funkcie pečene

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

Spôsob podávania

MEDOCLAV je určený na perorálne použitie.

Liek podávajte na začiatku jedla, aby sa minimalizovala možná gastrointestinálna intolerancia a optimalizovala absorpcia amoxicilínu/kyseliny klavulánovej.

MEDOCLAV 625 mg, MEDOCLAV 1 g

Liečba sa môže začať parenterálne v súlade s SPC i.v. liekovej formy a pokračovať perorálnym liekom.

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

U pacientov liečených penicilínmi sa hlásili závažné a ojedinele smrteľné reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaktoidných a závažných kožných nežiaducich reakcií). Reakcie z precitlivenosti môžu tiež progredovať do Kounisovho syndrómu, závažnej alergickej reakcie, ktorá môže vyústiť do infarktu myokardu (pozri časť 4.8). Tieto reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u jedincov s anamnézou precitlivenosti na penicilín a u atopických jedincov. 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 lieku MEDOCLAV nie je vhodná na použitie, keď existuje vysoké riziko, že predpokladané patogény majú zníženú citlivosť alebo rezistenciu na betalaktámové liečivá, ktorá nie je sprostredkovaná

betalaktamázami citlivými na inhibíciu kyselinou klavulánovou (napr. *S. pneumoniae* necitlivý na penicilín).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, alebo u tých, ktorí sú liečení vysokými dávkami, sa môžu vyskytnúť 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 pomnoženiu 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 ťažké 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 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 amoxicilínom/kyselinou klavulánovou ihneď ukončiť, vyhľadať pomoc lekára a začať vhodná liečba. V takomto prípade je podávanie antiperistaltických liekov kontraindikované.

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

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

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

U pacientov so zníženým výdajom moču sa veľmi zriedkavo pozorovala 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.

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 časť 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 dlhodobjším krvným hladinám amoxicilínu, nie však kyseliny klavulánovej.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

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

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

Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov sa použili nasledujúce výrazy.

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

Infekcie a nákazy	
Slizničná a kožná kandidóza	Časté
Pomnoženie 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 systému⁸	
Angioneurotický edém	Neznáme
Anafylaxia	Neznáme
Syndróm podobný sérovej chorobe	Neznáme
Alergická vaskulitída	Neznáme
Poruchy nervového systému	
Závraty	Menej časté
Bolesť hlavy	Menej časté
Reverzibilná hyperaktivita	Neznáme
Kŕče ¹	Neznáme
Aseptická meningitída	Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Kounisov syndróm	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Hnačka	Veľmi časté
Nauzea ²	Časté
Vracanie	Časté

Indigescia	Menej časté
Kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík ³	Neznáme
Enterokolitída vyvolaná liekom	Neznáme
Akútna pankreatitída	Neznáme
Čierny chlpatý jazyk	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Vzostup hodnôt AST a/alebo ALT ⁴	Menej časté
Hepatitída ⁵	Neznáme
Cholestatická žltáčka ⁵	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva⁶	
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) ¹	Neznáme
Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)	Neznáme
IgA lineárna dermatóza	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	
Intersticiálna nefritída	Neznáme
Kryštálie (vrátane akútneho poškodenia obličiek) ⁷	Neznáme
¹ Pozri časť 4.4 ² Nauzea je častejšie spojená s užívaním vyšších perorálnych dávok. Ak sa objavia gastrointestinálne reakcie, môže ich zmierniť užívanie na začiatku jedla. ³ Vrátane 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 kryštália 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 vyžrážať 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: 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 peptidoglykánu, ktorý je integrálnou štrukturálnou zložkou bakteriálnej bunkovej steny. Inhibícia syntézy peptidoglykánu 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.

Vzťah medzi farmakokinetikou (FK) a farmakodynamikou (FD)

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 klavulanovú 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	Intermediárne citlivé	Rezistentné
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koaguláza negatívne stafylokoky ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterokokus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptokokus 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		
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u>		
MEDOCLAV 375 mg	MEDOCLAV 625 mg	MEDOCLAV 1 g
<i>Enterococcus faecalis</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>	<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>	<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>

<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Capnocytophaga sp.</i> <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 sp.</i>		
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 mikroorganizmy		
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u>		
MEDOCLAV 375 mg	MEDOCLAV 625 mg	MEDOCLAV 1 g
<i>Acinetobacter sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia sp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Acinetobacter sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia sp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Acinetobacter sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia sp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Iné mikroorganizmy		
MEDOCLAV 375 mg	MEDOCLAV 625 mg	MEDOCLAV 1 g
	<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Prirodzená intermediárna citlivosť pri neprítomnosti získaného mechanizmu rezistencie. £ Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na amoxicilín/kyselinu klavulánovú. ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i>, ktorý je plne citlivý na penicilín, je možné liečiť touto formou amoxicilínu/kyseliny klavulánovej. Mikroorganizmy, ktoré vykazujú akýkoľvek stupeň zníženej citlivosti na penicilín, sa touto formou lieku nemajú liečiť (pozri časti 4.2 a 4.4). 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. Optimálna absorpcia amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sa dosiahne, keď sa liek užije na začiatku jedla. Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť amoxicilínu a kyseliny klavulánovej približne 70 %. Plazmatický profil oboch zložiek je podobný a čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) je v oboch prípadoch približne jedna hodina.

Nižšie sú uvedené farmakokinetické výsledky získané v štúdií, v ktorej sa amoxicilín/kyselina klavulánová (250 mg/125 mg, 500 mg/125 mg tablety trikrát denne) podávali nalačno skupinám zdravých dobrovoľníkov.

Priemerné ($\pm$ SD) hodnoty farmakokinetické parametrov					
Podané liečivo (liečivá)	Dávka	C_{max}	T_{max}^*	AUC (0–24 h)	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoxicilín					
AMX/CA 250 mg/125 mg	250	3,3 $\pm$ 1,12	1,5 (1,0 – 2,0)	26,7 $\pm$ 4,56	1,36 $\pm$ 0,56
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 $\pm$ 2,26	1,5 (1,0 – 2,5)	53,5 $\pm$ 8,87	1,15 $\pm$ 0,20
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,5 (1,0 – 2,5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
Kyselina klavulánová					
AMX/CA 250 mg/125 mg	125	1,5 $\pm$ 0,70	1,2 (1,0 – 2,0)	12,6 $\pm$ 3,25	1,01 $\pm$ 0,11

AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0 – 2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0 – 2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 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 samotnej kyseliny klavulánovej.

Distribúcia

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

Po intravenóznom podaní sa amoxicilín aj kyselina klavulánová zistili v žľníku, 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).

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

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

Vek

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

Pohlavie

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

Porucha funkcie obličiek

Celkový sérový klírens amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sa znižuje úmerne znižujúcej sa funkcii obličiek. Znížený klírens liečiva je výraznejší pri amoxicilíne než pri kyseline klavulánovej, nakoľko amoxicilín sa obličkami vylučuje vo vyššej miere. Pri poruche funkcie obličiek sa preto musia zvoliť také dávky, pri ktorých sa zabráni nadmernej kumulácii amoxicilínu, ale zároveň sa 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 amoxicilínom/kyselinou klavulánovou alebo s jednotlivými zložkami neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza

sodná soľ karboxymetylškrobu

koloidný oxid kremičitý bezvodý

stearan horečnatý

Poťah tablety

MEDOCLAV 375 mg, MEDOCLAV 625 mg

hydroxypropylmetylcelulóza

propylénglykol

polyetylénglykol 6000

mastenec

oxid titaničitý

metylénchlorid

izopropylalkohol

MEDOCLAV 1 g

polyvinylalkohol čiastočne hydrolyzovaný

oxid titaničitý

mastenec

makrogol 4000

lecitín

6.2 Inkompatability

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

MEDOCLAV 375 mg, MEDOCLAV 625 mg

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

Veľkosť balenia: 16, 20 a 21 filmom obalených tabliet

MEDOCLAV 1 g

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

Veľkosť balenia: 8, 10, 14, 16 a 20 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

MEDOCLAV 375 mg: 15/0019/03-S

MEDOCLAV 625 mg: 15/0020/03-S

MEDOCLAV 1 g: 15/0093/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

MEDOCLAV 375 mg, MEDOCLAV 625 mg

Dátum prvej registrácie: 2. apríl 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. apríl 2009

MEDOCLAV 1 g

Dátum prvej registrácie: 30. marec 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. jún 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Apríl 2025