

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Amoksiklav 1000 mg granulát na perorálnu suspenziu

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrečko obsahuje 1004,5 mg trihydrátu amoxicilínu, čo zodpovedá 875 mg amoxicilínu a 148,9 mg klavulanátu draselného, čo zodpovedá 125 mg kyseliny klavulanovej.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

30 mg aspartámu (E 951) a 12,68 mg (0,55 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát na perorálnu suspenziu

Biely až bledožltý granulát.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Amoksiklav 1000 mg granulát na perorálnu suspenziu je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií u dospelých a detí (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1):

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

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

#### 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 1000 mg granulátu na perorálnu suspenziu na liečbu jednotlivých infekcií sa majú vziať do úvahy:

- predpokladané patogény a ich pravdepodobná citlivosť na antibakteriálne látky (pozri časť 4.4)
- závažnosť a miesto infekcie
- vek, telesná hmotnosť a funkcia obličiek pacienta, ako je uvedené nižšie.

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

Dospelým a deťom s telesnou hmotnosťou  $\geq 40$  kg poskytuje táto lieková forma Amoksiklavu celkovú dennú dávku 1750 mg amoxicilínu/250 mg kyseliny klavulánovej pri dávkovaní dvakrát denne a 2625 mg amoxicilínu/375 mg kyseliny klavulánovej pri dávkovaní trikrát denne, ak sa podá tak, ako je odporúčané nižšie. Deťom s telesnou hmotnosťou  $< 40$  kg táto lieková forma Amoksiklavu poskytuje maximálnu dennú dávku 1000 - 2800 mg amoxicilínu/143 - 400 mg kyseliny klavulánovej, keď sa podáva tak, ako je odporúčané nižšie. Ak sa zvažuje použitie vyššej dennej dávky amoxicilínu, odporúča sa zvoliť inú liekovú formu Amoksiklavu, aby sa predišlo podávaniu zbytočne vysokých denných dávok kyseliny klavulánovej (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dĺžka liečby sa má stanoviť na základe odpovede pacienta. Niektoré infekcie (napr. osteomyelitída) si vyžadujú dlhodobjšiu liečbu. Liečba nemá presiahnuť 14 dní bez jej prehodnotenia (pozri časť 4.4 o predĺženej liečbe).

#### Dospelí a deti s telesnou hmotnosťou $\geq 40$ 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 Amoksiklavom vo forme tabliet, suspenzie alebo pediatrických vreciek.

Odporúčané dávky:

- 25 mg/3,6 mg/kg/deň až 45 mg/6,4 mg/kg/deň rozdelených do dvoch dávok,
- pri niektorých infekciách (akými sú otitis media, sinusitída a infekcie dolných dýchacích ciest) je možné zvážiť dávku až do 70 mg/10 mg/kg/deň podávanú v dvoch rozdelených dávkach.

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

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

#### Starší pacienti

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

#### Porucha funkcie obličiek

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

U pacientov s klírensom kreatinínu menej ako 30 ml/min sa použitie Amoksiklavu s pomerom amoxicilínu a kyseliny klavulánovej 7:1 neodporúča, keďže nie sú k dispozícii žiadne odporúčania pre úpravy dávky.

#### Porucha funkcie pečene

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

#### Spôsob podávania

Amoksiklav 1000 mg granulát na perorálnu suspenziu je určený na perorálne použitie.

Amoksiklav 1000 mg granulát na perorálnu suspenziu sa má podávať na začiatku jedla, aby sa minimalizovala možná gastrointestinálna intolerancia.

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

Obsah vrecka s jednorazovou dávkou sa pred užitím disperguje v pohári naplnenom do polovice vodou.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

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

Žltáčka/porucha funkcie pečene spôsobené amoxicilínom/kyselinou klavulánovou v anamnéze (pozri časť 4.8).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pred začatím liečby amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa má zostaviť podrobná anamnéza týkajúca sa predchádzajúcich reakcií z precitlivosti 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 precitlivosti (vrátane anafylaktoidných a závažných kožných nežiaducich reakcií). Reakcie z precitlivosti 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 precitlivosti 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 preukáže, že infekciu vyvolal mikroorganizmus (mikroorganizmy) citlivý (citlivé) na amoxicilín, má sa zvážiť prechod z liečby amoxicilínom/kyselinou klavulánovou na liečbu amoxicilínom, a to v súlade s oficiálnym usmernením.

Táto lieková forma Amoksiklavu nie je vhodná v prípade vysokého rizika predpokladanej rezistencie patogénov na betalaktámové liečivá, ktorých citlivosť na betalaktamázy nie je sprostredkovaná inhibíciou kyseliny klavulánovej. Táto lieková forma sa nemá používať na liečbu infekcie vyvolanej *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 výskytu alergických kožných reakcií.

Dlhodobé podávanie môže ojedinele viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov.

Generalizovaný erytém sprevádzaný horúčkou a spojený s pustulami, ktorý sa vyskytne na začiatku liečby, môže byť príznakom akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.8). Táto reakcia vyžaduje ukončenie liečby Amoksiklavom 1000 mg granulátom na perorálnu suspenziu a je kontraindikáciou akéhokoľvek následného podania amoxicilínu.

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa majú podávať s opatrnosťou pacientom s preukázanou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.8).

Účinky na pečeň boli hlásené predovšetkým u mužov a starších pacientov a môžu súvisieť s dlhodobou liečbou. Tieto nežiaduce účinky boli veľmi zriedkavo hlásené 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 vo veľmi 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 bola hlásená takmer pri všetkých antibakteriálnych liečivách 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 Amoksiklavom 1000 mg granulátom na perorálnu suspenziu ihneď ukončiť, vyhľadať pomoc lekára a začať vhodná liečba. V takomto prípade je podávanie antiperistaltík kontraindikované.

Počas dlhodobej liečby sa odporúča pravidelné vyhodnocovanie funkcií orgánových systémov, vrátane renálnej, hepatálnej a hematopoetickej funkcie.

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 koagulácie (pozri časti 4.5 a 4.8).

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

U pacientov so zníženým výdajom moču sa veľmi zriedkavo pozorovala kryštálie (vrátane akútneho poškodenia obličiek), predovšetkým pri parenterálnej liečbe. Počas podávania vysokých dávok amoxicilínu treba udržiavať dostatočný príjem tekutín a výdaj moču, aby sa znížilo riziko vzniku

kryštáľúrie spôsobenej 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 pri testovaní prítomnosti glukózy v moči, pretože pri použití neenzymatických metód sa môžu vyskytnúť falošne pozitívne výsledky.

Prítomnosť kyseliny klavulánovej v Amoksiklave 1000 mg granuláte na perorálnu suspenziu môže viesť k nešpecifickej väzbe IgG a albumínu na membránu 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 *Aspergillom* 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 menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 30 mg aspartámu (E951) v každom vrecku. Aspartám je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý, ak máte fenylketonúriu (skratka PKU z anglického phenylketonuria), zriedkavú genetickú poruchu, pri ktorej sa hromadí látka fenylalanín, pretože telo ju nevie správne odstrániť. Nie sú dostupné predklinické ani klinické údaje na zhodnotenie použitia aspartámu u detí mladších ako 12 týždňov.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

##### Perorálne antikoagulanciá

Perorálne antikoagulanciá a penicilínové antibiotiká sa v praxi používali bez hlásenia interakcií. V literatúre sa však uvádzajú prípady zvýšeného medzinárodného normalizovaného pomeru u pacientov s udržiavacou liečbou acenokumarolom alebo warfarínom a predpísanou liečbou 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 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, nie však kyseliny klavulánovej.

##### Mofetil-mykofenolát

U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom bolo po začatí podávania perorálneho amoxicilínu plus kyseliny klavulánovej hlásené približne 50 % zníženie koncentrácie aktívneho metabolitu, kyseliny mykofenolovej (MPA), nameranej pred podaním ďalšej dávky. Zmena v koncentrácii pred podaním dávky nemusí presne zobrazovať zmeny v celkovej expozícii MPA.

Preto za normálnych okolností nie je potrebná zmena dávky mofetil-mykofenolátu, pokiaľ nie sú prítomné klinické známky dysfunkcie štetpu. Počas kombinovanej liečby a krátko po skončení antibiotickej liečby je však potrebné vykonávať starostlivé klinické monitorovanie.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska gravidity, embryonálneho/fetálneho vývoja, pôrodu alebo postnatálneho vývoja (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 (účinky kyseliny klavulánovej na dojčené dieťa nie sú známe). V dôsledku toho sa u dojčeného dieťaťa môže vyskytnúť hnačka a hubová infekcia slizníc, a preto môže byť nutné prerušiť dojčenie. Má sa zvážiť možná senzibilizácia. Amoxicilín/kyselina klavulánová sa majú používať počas dojčenia až po zhodnotení prínosu/rizika ošetrovateľom.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

## 4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reactions - ADR) sú hnačka, nauzea a vracanie.

Nižšie sú uvedené ADR hlásené v klinických štúdiách s amoxicilínom/kyselinou klavulánovou a v rámci pozorovania po uvedení kombinácie amoxicilín/kyselina klavulánová na trh a sú zoradené podľa MedDRA klasifikácie tried orgánových systémov.

Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov sa použila nasledujúca terminológia:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

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

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

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>10</sup></b>	
Angioneurotický edém	Neznáme
Anafylaxia	Neznáme
Syndróm podobný sérovej chorobe	Neznáme
Hypersenzitívna vaskulitída	Neznáme
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Závraty	Menej časté
Bolesť hlavy	Menej časté
Reverzibilná hyperaktivita	Neznáme
Krče <sup>2</sup>	Neznáme
Aseptická meningitída	Neznáme
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Hnačka	Veľmi časté
Nauzea <sup>3</sup>	Časté
Vracanie	Časté
Indigescia	Menej časté
Kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík <sup>4</sup>	Neznáme
Čierny chlpatý jazyk	Neznáme
Enterokolitída vyvolaná liekom	Neznáme
Akútna pankreatitída	Neznáme
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	
Zvýšenie hodnôt AST a/alebo ALT <sup>5</sup>	Menej časté
Hepatitída <sup>6</sup>	Neznáme
Cholestatická žltacka <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 exantémózna pustulóza (AGEP) <sup>9</sup>	Neznáme
Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)	Neznáme
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 <sup>8</sup> (vrátane akútneho poškodenia obličiek)	Neznáme
<sup>1</sup> Pozri časť 4.4 <sup>2</sup> Pozri časť 4.4 <sup>3</sup> Nauzea je častejšie spájaná s užívaním vyšších perorálnych dávok. Gastrointestinálne reakcie sa môžu zmierniť užívaním Amoksiklavu 1000 mg granulátu na perorálnu suspenziu s jedlom. <sup>4</sup> Vrátnane pseudomembránovej kolitídy a hemoragickej kolitídy (pozri časť 4.4) <sup>5</sup> Stredne závažný nárast hodnôt AST a/alebo ALT sa zaznamenal u pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami, ale významnosť týchto zistení nie je známa. <sup>6</sup> Tieto nežiaduce účinky boli zaznamenané pri užívaní iných penicilínov a cefalosporínov (pozri časť 4.4). <sup>7</sup> Ak sa vyskytne hypersenzitívna dermatitída, liečba sa musí ukončiť (pozri časť 4.4). <sup>8</sup> Pozri časť 4.9 <sup>9</sup> Pozri časť 4.3 <sup>10</sup> 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 viedla v niektorých prípadoch 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.

Bolo hlásené, že amoxicilín sa môže vyzrážať v močovom katétri, a to predovšetkým po intravenóznom podaní veľkých dávok. Priechodnosť katétra je potrebné pravidelne kontrolovať (pozri časť 4.4).

#### Liečba predávkovania

Gastrointestinálne príznaky možno liečiť symptomaticky, so zreteľom na rovnováhu vody/elektrolytov.

Amoxicilín/kyselinu klavulánovú 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 semisyntetický penicilín (betalaktámové antibiotikum), ktorý inhibuje jeden alebo viaceré enzýmy (často označované ako proteíny viažuce penicilín, PBP) pri biosyntéze bakteriálneho peptidoglykánu, ktorý je integrálnou štruktúrnou súčasťou bunkovej steny baktérie. Inhibícia syntézy peptidoglykánu vedie k oslabeniu bunkovej steny, po ktorom zvyčajne dochádza k lýze a smrti bunky.

Amoxicilín podlieha degradácii betalaktamázami produkovanými rezistentnými baktériami, a preto spektrum účinnosti samotného amoxicilínu nezahŕňa mikroorganizmy, ktoré produkujú tieto enzýmy.

Kyselina klavulánová je betalaktám štruktúrou podobný penicilínom. Inaktivuje niektoré enzýmy betalaktamázy, a tým zabraňuje inaktivácii amoxicilínu. Kyselina klavulánová 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 faktor účinnosti amoxicilínu.

#### Mechanizmus rezistencie

Existujú dva hlavné mechanizmy rezistencie na amoxicilín/kyselinu klavulánovú:

- Inaktivácia bakteriálnymi betalaktamázami, ktoré sami o sebe nie sú inhibované kyselinou klavulánovou, vrátane tried B, C a D.
- Zmena PBP, ktoré redukujú afinitu antibakteriálnej látky k cieľovému patogénu.

Nepriepustnosť baktérií alebo mechanizmus efluxných púmp môže vyvolať alebo prispieť k bakteriálnej rezistencii, najmä pri gramnegatívnych baktériách.

### Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (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 pri vybraných druhoch kolísat v závislosti od geografickej polohy a času a je potrebné získať lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe ťažkých infekcií. V prípade potreby sa má vyhľadať rada odborníka, keď je lokálny výskyt rezistencie taký, že prospešnosť liečiva je minimálne pri niektorých typoch infekcie sporná.

#### **Obvykle citlivé druhy**

##### Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (citlivý na meticilín)

*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* sp.

*Eikenella corrodens*

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

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

##### Anaeróbne mikroorganizmy

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella* sp.

<b>Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia</b>
<p><u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u>  <i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p><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></p>
<p><b>Inherentne rezistentné mikroorganizmy</b></p> <p><u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u>  <i>Acinetobacter</i> sp.  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter</i> sp.  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Providencia</i> sp.  <i>Pseudomonas</i> sp.  <i>Serratia</i> sp.  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Iné mikroorganizmy</u>  <i>Chlamydophila pneumoniae</i>  <i>Chlamydophila psittaci</i>  <i>Coxiella burnetti</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Prirodzená intermediárna citlivosť pri neprítomnosti získaného mechanizmu rezistencie.          £ Všetky stafylokoky rezistentné na meticilín sú rezistentné na amoxicilín/kyselinu klavulánovú.  <sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i>, ktorý je rezistentný na penicilín, sa nemá liečiť touto formou amoxicilínu/kyseliny klavulánovej (pozri časti 4.2 a 4.4).  <sup>2</sup> Kmene so zníženou citlivosťou boli v niektorých krajinách EÚ hlásené s frekvenciou vyššou ako 10 %.</p>

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Amoxicilín a kyselina klavulánová sú pri fyziologickom pH úplne rozpustné vo vodnom roztoku. Po perorálnom podaní sa obe zložky rýchlo a dobre absorbujú. Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť amoxicilínu a kyseliny klavulánovej približne 70 %. Plazmatický profil oboch zložiek je podobný a čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie ( $t_{max}$ ) je v oboch prípadoch približne jedna hodina.

Nižšie sú uvedené farmakokinetické výsledky získané v štúdiu, v ktorej sa amoxicilín/kyselina klavulánová (875 mg/125 mg tablety podávané dvakrát denne) podávali nalačno skupinám zdravých dobrovoľníkov.

Priemerné ( $\pm$ SD) hodnoty farmakokinetických parametrov					
Podané liečivo (liečivá)	Dávka	$C_{max}$	$t_{max}$ *	AUC <sub>(0-24 h)</sub>	t 1/2
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	( $\mu$ g.h/ml)	(h)
Amoxicilín					
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 875 mg/125 mg	125	2,18 $\pm$ 0,99	1,25 (1,0 - 2,0)	10,16 $\pm$ 3,04	0,96 $\pm$ 0,12
AMX - amoxicilín, CA - kyselina klavulánová					
* Medián (rozmedzie)					

Koncentrácie amoxicilínu a kyseliny klavulánovej v sére dosiahnuté po podaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sú podobné koncentráciám dosiahnutým po perorálnom podaní rovnakých dávok samotného amoxicilínu alebo samotnej kyseliny klavulánovej.

### Distribúcia

Približne 25 % z celkovej dávky kyseliny klavulánovej v plazme a 18 % z celkovej dávky 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, abdominálnom tkanive, koži, tukovom a svalovom tkanive, v synoviálnej a peritoneálnej tekutine, v žlči 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, môže byť detekovaný 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 % pôvodnej dávky. Kyselina klavulánová sa u ľudí rozsiahle metabolizuje a vylučuje sa močom a stolicou a vo forme oxidu uhličitého sa vylučuje pľúcnou ventiláciou.

### Eliminácia

Amoxicilín sa vylučuje prevažne obličkami, zatiaľ čo kyselina klavulánová sa vylučuje renálnym aj nerenálnym mechanizmom.

U zdravých jedincov je stredný polčas eliminácie amoxicilínu/kyseliny klavulánovej približne jedna hodina a priemerný celkový klírens je približne 25 l/h. Približne 60 až 70 % amoxicilínu a približne 40 až 65 % kyseliny klavulánovej sa vylúči v nezmenenej forme močom v priebehu prvých 6 h po podaní jednorazovej dávky 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

Polčas eliminácie amoxicilínu u detí vo veku okolo 3 mesiacov až 2 rokov je podobný ako u starších detí a dospelých. U veľmi malých detí (vrátane predčasne narodených) v prvom týždni života nemá interval podávania prekročiť podávanie dvakrát denne, vzhľadom na nevyvinutosť renálnej cesty eliminácie. Keďže u starších pacientov existuje vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, dávka sa má zvoliť opatrne a môže byť prospešné 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 klesá úmerne znižujúcej sa renálnej funkcii. 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 Amoksiklavom alebo jeho zložkami neuskutočnili.

## **6 FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

stearát horečnatý  
aspartám (E951)  
citrónovo-broskyňovo-jahodová príchuť  
precipitát oxidu kremičitého  
sodná soľ kroskarmelózy  
mikrokryštalická celulóza

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Perorálna suspenzia sa musí použiť okamžite po príprave.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

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

Amoksiklav 1000 mg granulát na perorálnu suspenziu je balený vo vreckách pozostávajúcich z vrstiev papier/PE/ - vonkajšia a Al/PE - vnútorná vrstva.

Veľkosti balenia: Škatuľa s 10, 12, 14, 20 alebo 30 vreckami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ľubľana  
Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0771/10-S

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

Dátum prvej registrácie: 27. októbra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. apríla 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2026