

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Amoksiklav 1,2 g prášek pro injekční/infuzní roztok**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička přípravku Amoksiklav 1,2 g obsahuje 1000 mg amoxicilinu (jako sodná sůl amoxicilinu) a 200 mg kyseliny klavulanové (jako kalium-klavulanát). Poměr je 5:1.

Přípravek Amoksiklav 1,2 g obsahuje 1 mmol draslíku (39 mg) a přibližně 2,7 mmol sodíku (63 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Popis přípravku: bílý až nažloutlý prášek.

Připravený roztok je čirý, prakticky prostý viditelných částic.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Amoksiklav je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých, dospívajících a dětí (viz body 4.2, 4.4 a 5.1):

- závažné infekce ušní, nosní nebo krční (jako je mastoiditida, tonzilární a peritonzilární infekce, epiglotitida a sinusitida, doprovázené těžkými systémovými znaky a symptomy)
- akutní exacerbace chronické bronchitidy (odpovídajícím způsobem diagnostikovaná)
- komunitní pneumonie
- cystitida
- pyelonefritida
- infekce kůže a měkkých tkání, zejména celulitida, pokousání zvířetem, těžký dentální absces s postupující celulitidou
- infekce kostí a kloubů, zejména osteomyelitida
- nitrobršíšní infekce
- infekce ženských pohlavních orgánů.

Proxylaxe infekcí spojených s rozsáhlými chirurgickými zákroky u dospělých pacientů, jako jsou zákroky v oblastech:

- gastrointestinálního traktu

- pánve
- hlavy a krku
- žlučových cest.

Je nutno vzít v potaz lokální doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Dávky jsou v textu vyjádřeny jako obsah amoxicilinu/kyseliny klavulanové, pokud nejsou vyjádřeny pro jednotlivé složky.

Při stanovování dávky přípravku Amoksiklav, která se volí k léčbě individuální infekce, je nutno vzít v potaz:

- předpokládané patogeny a jejich pravděpodobnou citlivost na antibakteriální látky (viz bod 4.4)
- závažnost a místo infekce
- věk, tělesnou hmotnost a renální funkce pacienta, jak je uvedeno dále.

Podle potřeby je nutno zvážit použití alternativních prezentací přípravku Amoksiklav (tj. takových, které poskytují vyšší dávky amoxicilinu a/nebo jiné poměry amoxicilinu ke kyselině klavulanové) (viz body 4.4 a 5.1).

Při doporučeném dávkování uvedeném níže poskytuje tento přípravek celkovou denní dávku 3000 mg amoxicilinu a 600 mg kyseliny klavulanové. Pokud je třeba podat vyšší denní dávku amoxicilinu, doporučuje se použít jinou formuli kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová a vyhnout se tak podání zbytečně vysokých denních dávek kyseliny klavulanové.

Trvání léčby je nutno stanovit podle odpovědi pacienta. Některé infekce (např. osteomyelitida) vyžadují delší léčbu. Léčba nesmí přesáhnout 14 dní bez kontroly (ohledně dlouhodobé léčby viz bod 4.4).

Při léčbě je třeba zvážit místní doporučení ohledně frekvence podávání amoxicilinu/kyseliny klavulanové.

### Dospělí, dospívající a děti $\geq 40$ kg

K léčbě infekcí uvedených v bodě 4.1: 1000 mg/200 mg každých 8 hodin.

Při zákrocích trvajících méně než jednu hodinu se doporučuje použít Amoksiklav v dávce 1000 mg/200 mg až 2000 mg/200 mg podané v úvodu anestezie (dávky 2000 mg/200 mg podáním jiné intravenózní formulace kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová).

Při zákrocích trvajících déle než jednu hodinu se doporučuje použít Amoksiklav v dávce 1000 mg/200 mg až 2000 mg/200 mg podané v úvodu anestezie, je možné podat až tři dávky 1000 mg/200 mg během 24 hodin.

Jasně klinické příznaky infekce při operaci budou vyžadovat podání běžné kúry intravenózní nebo perorální pooperační terapie.

### *Pediatrická populace*

#### Děti $< 40$ kg

Doporučené dávkování:

- děti ve věku tři měsíce a starší: 25 mg/5 mg/kg každých 8 hodin
- děti mladší než tři měsíce nebo s tělesnou hmotností nižší než 4 kg: 25 mg/5 mg/kg každých 12 hodin.

### Starší pacienti

Úprava dávky není nutná.

### Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování je založena na maximální doporučené hladině amoxicilinu.

U pacientů s clearance kreatininu (CrCl) větší než 30 ml/min není úprava dávky potřebná.

### Dospělí, dospívající a děti ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min:	Počáteční dávka 1000 mg/200 mg a dále dávka 500 mg/100 mg podávaná dvakrát denně.
CrCl < 10 ml/min:	Počáteční dávka 1000 mg/200 mg a dále dávka 500 mg/100 mg podávaná každých 24 hodin.
Hemodialýza:	Počáteční dávka 1000 mg/200 mg a následně dávka 500 mg/100 mg podávaná každých 24 hodin, plus dávka 500 mg/100 mg na konci dialýzy (vzhledem k tomu, že sérové koncentrace amoxicilinu i kyseliny klavulanové jsou sníženy).

### Děti < 40 kg

CrCl:	10-30 ml/min: 25 mg/5 mg/kg každých 12 hodin.
CrCl < 10 ml/min:	25 mg/5 mg/kg každých 24 hodin.
Hemodialýza:	25 mg/5 mg/kg každých 24 hodin, plus dávka 12,5 mg/2,5 mg/kg na konci dialýzy (vzhledem k tomu, že sérové koncentrace amoxicilinu i kyseliny klavulanové jsou sníženy).

### Porucha funkce jater

Dávkujte opatrně. V pravidelných intervalech je třeba sledovat jaterní funkce (viz body 4.3 a 4.4).

### Způsob podání

Přípravek Amoksiklav je určen k intravenóznímu podání.

Amoksiklav může být podán buď ve formě pomalé intravenózní injekce trvající 3 – 4 minuty přímo do žíly nebo kapací infuzí nebo infuzí trvající 30 – 40 minut. Amoksiklav není vhodný k intramuskulárnímu podání. Dětem mladším než tři měsíce by měl být Amoksiklav podán jedině infuzí.

Léčba Amoksiklavem by měla být zahájena použitím formulace pro intravenózní podání a dokončena vhodnou perorální formulací individuálně podle potřeb pacienta.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na kterýkoli z penicilinů nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká bezprostřední hypersenzitivní reakce (např. anafylaxe) na jiná beta-laktamová antibiotika (např. cefalosporin, karbapenem nebo monobaktam) v anamnéze.
- Žloutenka/zhoršení jaterních funkcí v důsledku užívání amoxicilinu/kyseliny klavulanové v anamnéze (viz bod 4.8).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Před zahájením léčby kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová je nutno se pečlivě dotázat na předchozí hypersenzitivní reakce na peniciliny, cefalosporiny nebo další beta-laktamová antibiotika (viz body 4.3 a 4.8).

U pacientů léčených peniciliny byly hlášeny závažné a ojediněle fatální hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktoidních reakcí a závažných kožních nežádoucích účinků). Hypersenzitivní reakce mohou také progredovat do Kounisova syndromu, závažné alergické reakce, která může vést k infarktu myokardu (viz

bod 4.8). Výskyt těchto reakcí je pravděpodobnější u jedinců s hypersenzitivitou na penicilin v anamnéze a u atopiků. Pokud se alergická reakce objeví, musí být léčba kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová ukončena a musí být zahájena vhodná alternativní léčba.

V případě, kdy se prokáže, že infekce je způsobena organismem (organismy) citlivým (citlivými) na amoxicilin, pak je nutno zvážit přechod z kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová na amoxicilin v souladu s oficiálními pokyny.

Tato formulace přípravku Amoksiklav není vhodná pro použití při vysokém riziku, že předpokládané patogeny jsou rezistentní na beta-laktamy, přičemž tato rezistence není zprostředkována beta-laktamázi citlivými na inhibici kyselinou klavulanovou. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici údaje pro  $T > MIC$  a údaje pro srovnatelné perorální formulace jsou hraniční, tato formulace (bez přidání amoxicilinu) nemusí být vhodná k léčbě *S. pneumoniae* rezistentního na penicilin.

Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky (DIES) byl hlášen hlavně u dětí léčených amoxicilinem/kyselinou klavulanovou (viz bod 4.8). DIES je alergická reakce, jejímž hlavním příznakem je prodloužené zvracení (1-4 hodiny po podání léčivého přípravku) při absenci alergických kožních nebo respiračních příznaků. Mezi další příznaky může patřit bolest břicha, průjem, hypotenze nebo leukocytóza s neutrofilii. Vyskytly se závažné případy včetně progresu do šoku.

U pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů na vysokých dávkách se mohou vyskytnout záchvaty křečí (viz bod 4.8).

Kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová je nutno se vyhnout v případě podezření na infekční mononukleózu, protože s touto nemocí je po podání amoxicilinu spojen výskyt morbilliformní vyrážky.

Současné používání alopurinolu během léčby amoxicilinem může zvýšit pravděpodobnost alergických kožních reakcí.

Dlouhodobé užívání může příležitostně vést k přerůstání necitlivých organismů.

Výskyt horečnatého generalizovaného erytému spojeného s pustulou na začátku léčby může být symptomem akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.8). Tato reakce vyžaduje vysazení přípravku Amoksiklav a kontraindikuje jakékoli následné podávání amoxicilinu.

Kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová se musí používat opatrně u pacientů s prokázanou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.8).

Jaterní příhody byly hlášeny převážně u mužů a u starších pacientů a mohou souviset s dlouhodobou léčbou. Tyto příhody byly u dětí hlášeny jen velmi vzácně. U všech populací se projevy a symptomy obvykle objeví během léčby nebo krátce po ní, nicméně v některých případech nemusí být zjevné ani několik týdnů po ukončení léčby. Jsou obvykle reverzibilní. Jaterní příhody mohou být těžké, přičemž za mimořádně vzácných okolností byla hlášena úmrť. Téměř vždy k nim došlo u pacientů se závažnou základní chorobou nebo u pacientů užívajících další medikaci, o níž je známo, že má potenciál k navození jaterních účinků (viz bod 4.8).

U téměř všech antibiotik, včetně amoxicilinu, byla hlášena kolitida související s antibiotiky, jejíž závažnost se může pohybovat od mírné až po život ohrožující (viz bod 4.8). Proto je důležité, aby tato diagnóza byla zvážena u pacientů, kteří mají průjem v průběhu nebo po podávání jakéhokoli antibiotika. Pokud se kolitida související s antibiotiky objeví, musí být přípravek Amoksiklav ihned vysazen, musí být konzultován lékař a nasazena odpovídající léčba. V této situaci jsou antiperistaltika kontraindikována.

Při dlouhodobé léčbě se doporučuje pravidelné hodnocení systémových funkcí orgánů, včetně renálních,

jaaterních a krvetvorných funkcí.

U pacientů léčených kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová bylo vzácně hlášeno prodloužení protrombinového času. Při současném předepisování antikoagulancií je nutno provádět příslušné sledování. Může být nezbytná úprava dávky perorálních antikoagulancií, aby se udržela požadovaná hladina antikoagulace (viz body 4.5 a 4.8).

U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutno dávku upravit podle stupně poruchy (viz bod 4.2).

U pacientů se sníženou tvorbou moči byla velmi vzácně pozorována krystalurie (včetně akutního poškození ledvin), převážně při parenterální léčbě. Při podávání vysokých dávek amoxicilinu se doporučuje udržovat odpovídající příjem tekutin a výdej moči, aby se snížila možnost krystalurie amoxicilinu. U pacientů s katetry v močovém měchýři je nutno pravidelně sledovat průchodnost katetru (viz body 4.8 a 4.9).

Při léčbě amoxicilinem je nutno používat enzymatické glukózaoxidázové metody při testování přítomnosti glukózy v moči, protože u neenzymatických metod se mohou objevit falešně pozitivní výsledky.

Přítomnost kyseliny klavulanové v přípravku Amoksiklav může navodit nespecifickou vazbu IgG a albuminu na membrány červených krvinek, což vede k falešně pozitivnímu Coombsovu testu.

Existují hlášení pozitivních výsledků testů využívajících testu Bio-Rad Platelia *Aspergillus* EIA firmy Bio-Rad Laboratories u pacientů léčených kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová, u nichž se následně zjistí, že infikováni *Aspergillum* nejsou. Při použití testu Bio-Rad Platelia *Aspergillus* EIA firmy Bio-Rad Laboratories byly hlášeny zkřížené reakce s ne-*Aspergillovými* polysacharidy a polyfuranózy. Proto je nutno pozitivní výsledky testu u pacientů léčených kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová interpretovat opatrně a potvrdit je jinými diagnostickými metodami.

Injekční lahvička s 1,2 g prášku pro injekční/infuzní roztok obsahuje 63 mg sodíku, což odpovídá 3,15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku).

Injekční lahvička s 1,2 g prášku pro injekční/infuzní roztoku obsahuje 1 mmol draslíku (39 mg). Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### Perorální antikoagulancia

Perorální antikoagulancia a penicilinová antibiotika se v praxi široce používají bez hlášených interakcí. V literatuře se však vyskytují případy zvýšeného mezinárodního normalizovaného poměru u pacientů léčených acenokumarolem nebo warfarinem, kterým je předepsána kúra amoxicilinu. Pokud je souběžné podávání nezbytné, musí být při nasazení nebo vysazení amoxicilinu pečlivě sledován protrombinový čas nebo mezinárodní normalizovaný poměr. Navíc může být nutná úprava dávky perorálních antikoagulancií (viz body 4.4 a 4.8).

##### Methotrexát

Peniciliny mohou snižovat vylučování methotrexátu, což vede k potenciálnímu zvýšení toxicity.

##### Probenecid

Současné užívání probenecidu se nedoporučuje. Probenecid snižuje renální tubulární sekreci amoxicilinu. Současné užívání probenecidu může vést ke zvýšeným a prodlouženým krevním hladinám amoxicilinu, nikoli však kyseliny klavulanové.

#### Mofetil-mykofenolát

U pacientů užívajících mofetil-mykofenolát byl při současném podávání s perorálním amoxicilinem v kombinaci s kyselinou klavulanovou hlášen přibližně 50% pokles koncentrace aktivního metabolitu kyseliny mykofenolové (MPA) před další dávkou. Změna koncentrace před další dávkou nemusí přesně odrážet změny v celkové expozici MPA. Změna dávkování mofetil-mykofenolátu by obvykle neměla být nutná, pokud nedojde ke klinicky prokázané dysfunkci štěpu. V době léčby touto kombinací a krátce po ukončení léčby antibiotikem, je třeba provádět pečlivé klinické monitorování.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Studie na zvířatech neukazují na přímé či nepřímé účinky, pokud jde o březost, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Omezené údaje o používání kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová během těhotenství u lidí na zvýšené riziko vrozených malformací neukazují. V jedné studii na ženách s předčasnou rupturou fetální membrány bylo hlášeno, že profylaktická léčba kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová může být spojena se zvýšeným rizikem nekrotizující enterokolitidy u novorozenců. Používání během těhotenství je nutno se vyhnout, ledaže by jej lékař považoval za nezbytně nutné.

#### Kojení

Obě látky se vylučují do mateřského mléka (o vlivu kyseliny klavulanové na kojené dítě není nic známo). V důsledku toho je u kojence možný vznik průjmu a houbových infekcí sliznic, takže může být nutné kojení přerušit. Kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová se smí při kojení používat, pouze pokud ošetřující lékař vyhodnotí poměr riziko/přínos.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie o vlivu na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Mohou se však vyskytnout nežádoucí účinky (např. alergické reakce, točení hlavy, křeče), které mohou schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje ovlivnit (viz bod 4.8).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou průjem, nauzea a zvracení.

Nežádoucí účinky odvozené z klinických studií a poregistračního sledování, seříděné pomocí třídy orgánových systémů MedDRA, jsou uvedeny dále.

Ke klasifikaci nežádoucích účinků je použita následující terminologie:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

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

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

Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

#### Infekce a infestace

Časté kandidóza sliznic a kůže

Není známo přerůstání necitlivých organismů

#### Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné	reverzibilní leukopenie (včetně neutropenie), trombocytopenie
Není známo	reverzibilní agranulocytóza hemolytická anémie, prodloužení doby krvácení a protrombinového času (viz bod 4.4 a 4.5)

#### Poruchy imunitního systému (viz bod 4.3 a 4.4)

Není známo	angioneurotický edém anafylaxe syndrom podobný sérové nemoci hypersenzitivní vaskulitida
------------	---

#### Poruchy nervového systému

Méně časté	Závratě bolesti hlavy
Není známo	křeče (viz bod 4.4) aseptická meningitida

#### Srdeční poruchy

Není známo:	Kounisův syndrom
-------------	------------------

#### Gastrointestinální poruchy

Časté	Průjem
Méně časté	nauzea zvracení poruchy trávení
Není známo	kolitida související s antibiotiky (včetně pseudomembranózní kolitidy a hemoragické kolitidy, viz bod 4.4). akutní pankreatitida syndrom enterokolitidy vyvolaný léky

#### Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté	zvýšení AST a/nebo ALT (středně silné zvýšení bylo zaznamenáno u pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky, nicméně význam tohoto zjištění není znám)
Není známo	hepatitida, cholestatická žloutenka (tyto příhody byly zjištěny u dalších penicilinů a cefalosporinů, viz bod 4.4).

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Pokud se objeví jakákoli hypersenzitivní dermatitida, musí být léčba ukončena (viz bod 4.4).

Méně časté	kožní vyrážka svědění kopřivka
Vzácné	erythema multiforme
Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom toxická epidermální nekrolýza bulózní exfoliativní dermatitida akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4) Lineární IgA bulózní dermatóza Léková reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS)

#### Poruchy ledvin a močových cest

Není známo intersticiální nefritida  
krystalurie (včetně akutního poškození ledvin (viz bod 4.9))

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky:

[www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

### **4.9 Předávkování**

#### Symptomy a projevy předávkování

Mohou být zřejmé gastrointestinální symptomy a poruchy rovnováhy tekutin a elektrolytů. Byla pozorována krystalurie amoxicilinu, v některých případech vedoucí k selhání ledvin (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na vysokých dávkách se mohou objevit křeče.

Bylo hlášeno, že se amoxicilin sráží v katetrech močového měchýře, převážně po intravenózním podání velkých dávek. Je nutno pravidelně sledovat průchodnost katetru (viz bod 4.4)

#### Léčba intoxikace

Gastrointestinální symptomy lze léčit symptomaticky, přičemž je nutno věnovat pozornost rovnováze tekutin a elektrolytů.

Kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová lze z oběhu odstranit hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci; kombinace penicilinů, včetně inhibitorů beta-laktamázy

ATC kód: J01CR02

#### **Mechanismus účinku**

Amoxicilin je semisyntetický penicilin (beta-laktamové antibiotikum), které inhibuje jeden nebo více enzymů (často označovaných jako penicilin vázící proteiny, PBPs) při biosyntéze bakteriálního peptidoglykanu, což je integrální strukturní složka bakteriální buněčné stěny. Inhibice syntézy peptidoglykanu vede k oslabení buněčné stěny, po čemž obvykle následuje lýza buňky a smrt.

Amoxicilin je náchylný k degradaci pomocí beta-laktamáz produkovaných rezistentními bakteriemi, a proto spektrum aktivity samotného amoxicilinu neobsahuje organismy produkující tyto enzymy.

Kyselina klavulanová je beta-laktam strukturně příbuzný penicilinům. Inaktivuje některé beta-laktamázy, čímž brání inaktivaci amoxicilinu. Kyselina klavulanová samotná nemá klinicky využitelné antibakteriální účinky.

#### **Vztah farmakokinetika/farmakodynamika**

Čas nad minimální inhibiční koncentrací ( $T > MIC$ ) se považuje za hlavní determinantu účinnosti amoxicilinu.



### Mechanismy rezistence

Hlavními dvěma mechanismy rezistence na kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová jsou:

- inaktivace bakteriálními beta-laktamázi
- změna v proteinech vázících penicilin vedoucí ke snížení afinity antibiotika k cílové buňce.

Méně častými mechanismy přispívajícími k bakteriální rezistenci mohou být neprůchodnost bakteriální stěnou nebo mechanismus efluxní pumpy.

### Limitní hodnoty

Limitní hodnoty MIC pro kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová jsou stanoveny Evropským výborem pro stanovení antimikrobiální citlivosti (EUCAST)

Organismus	Limitní hodnoty citlivosti (μg/ml)		
	Citlivý	Středně citlivý	Rezistentní
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Koaguláza negativní stafylokoky <sup>2</sup>	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Gramnegativní anaeroby <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Grampozitivní anaeroby <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Limitní hodnoty nesouvisející s žádnými druhy <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8
1 Hlášené hodnoty jsou pro koncentrace amoxicilinu. Pro účely testování citlivosti je koncentrace kyseliny klavulanové fixována na 2 mg/l. 2 Hlášené hodnoty jsou koncentrace oxacilinu. 3 Limitní hodnoty v tabulce jsou založeny na limitních hodnotách ampicilinu. 4 Limitní hodnota rezistence R>8 mg/l zajišťuje, že všechny izoláty s mechanismy rezistence jsou hlášeny jako rezistentní. 5 Limitní hodnoty v tabulce jsou založeny na limitních hodnotách benzylnicilinu.			

Prevalence rezistence se u zvolených druhů může lišit geograficky a v čase, přičemž je žádoucí znát místní informace o rezistenci, zejména při léčení těžkých infekcí. V případě potřeby je nutno vyhledat radu odborníka, pokud místní prevalence rezistence je taková, že užitečnost léčiva je u přinejmenším několika typů infekcí sporná.

Běžně citlivé druhy
---------------------

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (citlivý na methicilin) £

*Streptococcus agalactiae*

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

*Streptococcus pyogenes* a další betahemolytické streptokoky

Skupina *Streptococcus viridans*

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

*Actinobacillus actinomycetemcomitans*

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

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

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria gonorrhoeae* §

*Pasteurella multocida*

Anaerobní mikroorganismy

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella* spp.

Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

*Enterococcus faecium* §

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

Vrozně rezistentní organismy

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

*Acinetobacter* sp.

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter* sp.

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas* sp.

*Serratia* sp.

*Stenotrophomonas maltophilia*

Další mikroorganismy

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetti*

*Mycoplasma pneumoniae*

§ Přirozená střední citlivost za nepřítomnosti získaného mechanismu rezistence.

£ Všechny methicilin rezistentní stafylokoky jsou rezistentní na kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová

§ Všechny kmeny vykazující rezistenci na amoxicilin, která není zprostředkována beta-laktamázy, jsou rezistentní vůči kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová.

1 *Streptococcus pneumoniae*, které jsou rezistentní na penicilin se touto prezentací kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová nesmějí léčit (viz body 4.2 a 4.4).

2 V některých zemích EU byly kmeny se sníženou citlivostí hlášeny s frekvencí vyšší než 10 %.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Farmakokinetické výsledky studie, kde byla kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová podávána skupinám zdravých dobrovolníků v dávce 500 mg/100 mg nebo 1000 mg/200 mg ve formě bolusové intravenózní injekce jsou uvedeny níže.

Průměrná hodnota (± SD) farmakokinetických parametrů Bolusová intravenózní injekce					
Podaná dávka	Dávka	Průměrné vrcholové sérové koncentrace (µg/ml)	T 1/2	AUC (h.mg/l)	Množství nalezené v moči (%, 0-6 h)
Amoxicilin					
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Kyselina klavulanová					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoxicilin, CA – kyselina klavulanová					

### Distribuce

Asi 25 % celkové plasmatické kyseliny klavulanové a 18 % celkového plasmatického amoxicilinu je navázáno na protein. Zdánlivý distribuční objem je okolo 0,3 až 0,4 l/kg pro amoxicilin a okolo 0,2 l/kg pro kyselinu klavulanovou.

Po intravenózním podání byl jak amoxicilin, tak kyselina klavulanová nalezeny ve žlučníku, abdominální tkáni, kůži, tukové tkáni, svalové tkáni, synoviální a peritoneální tekutině, žluči a hnisu. Amoxicilin se odpovídajícím způsobem nedistribuuje do cerebrospinální tekutiny.

Ze studií na zvířatech nejsou pro žádnou ze složek žádné důkazy o významné retenci ve tkáních materiálu odvozeného od léčiva. Amoxicilin, jako většina penicilinů, lze detekovat v mateřském mléce. V mateřském mléce lze rovněž detekovat stopová množství kyseliny klavulanové (viz bod 4.6).

### **Biotransformace**

Amoxicilin se částečně vylučuje do moči jako neaktivní kyselina penicilinová v množstvích ekvivalentních až 10 až 25 % počáteční dávky. Kyselina klavulanová se u člověka rozsáhle metabolizuje a vylučuje se do moči a stolice jako oxid uhličitý se vydechuje do vzduchu.

### **Eliminace**

Kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová má u zdravých subjektů střední hodnotu poločasu eliminace přibližně jednu hodinu a střední hodnotu celkové clearance přibližně 25 l/h. Po podání jediné bolusové intravenózní injekce 500 mg/100 mg nebo 1000 mg/200 mg se přibližně 60 až 70 % amoxicilinu a přibližně 40 až 65 % kyseliny klavulanové vyloučí v nezměněné formě do moči během prvních 6 hodin. Různé studie zjistily, že do moči se za 24 hodin vyloučí 50 až 85 % amoxicilinu a mezi 27 až 60 % kyseliny klavulanové. V případě kyseliny klavulanové se největší množství léčiva vyloučí během prvních 2 hodin po podání. Současné užívání probenecidu prodlužuje vylučování amoxicilinu, ale neprodlužuje renální exkreci kyseliny klavulanové (viz bod 4.5).

### **Věk**

Poločas eliminace amoxicilinu je u dětí ve věku 3 měsíců až 2 roky a u starších dětí a dospělých podobný. U velmi malých dětí (včetně předčasně narozených novorozenců) nesmí v prvním týdnu života interval podávání kvůli nezralosti renální cesty eliminace přesáhnout dvakrát denně. Jelikož u starších pacientů je větší pravděpodobnost poklesu renálních funkcí, je nutno při volbě dávky postupovat opatrně, přičemž může být užitečné sledovat renální funkce.

### **Porucha funkce ledvin**

Celková sérová clearance kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová se přímo úměrně snižuje s poklesem renálních funkcí. Snížení clearance léčiva je pravděpodobnější u amoxicilinu než u kyseliny klavulanové, protože ledvinami se vylučuje větší podíl amoxicilinu. Dávky při poruše funkce ledvin tedy musí být takové, aby se zabránilo nevhodné akumulaci amoxicilinu a udržely se odpovídající hladiny kyseliny klavulanové (viz bod 4.2).

### **Porucha funkce jater**

Pacientům s poruchou funkce jater je nutno dávky podávat opatrně a je nutno pravidelně sledovat jaterní funkce.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje založené na bezpečnostní farmakologii, studiích genotoxicity a toxicity na reprodukci neodhalily žádné zvláštní riziko pro lidi.

Studie toxicity s opakovanými dávkami provedené na psech s kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová prokázaly podráždění žaludku a změnu barvy jazyka.

Studie karcinogenity nebyly s přípravkem Amoksiklav ani s jeho složkami provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Žádné.

### **6.2 Inkompatibility**

Amoksiklav je méně stabilní v roztocích obsahujících glukosu, dextran nebo hydrogenuhličitán. Amoksiklav se nesmí mísit s jinými léky.

Protože amoxicilin inaktivuje aminoglykosidy, nesmějí se spolu *in vitro* mísit.

### 6.3 Doba použitelnosti

Prášek pro injekční roztok: 2 roky.

Lék se nesmí užívat po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

Chemická a fyzikální stabilita připravených roztoků (v rozdílných infuzních tekutinách a při různých teplotách) byla prokázána na následující doby:

<i>Infuzní roztok</i>	<i>Stabilita roztoku při 25°C</i>	<i>Stabilita roztoku při 5°C</i>
Voda pro injekci	4 hodiny	8 hodin
Infuzní roztok chloridu sodného (0,9%)	4 hodiny	8 hodin
Ringer-laktát	3 hodiny	
Ringerův roztok	3 hodiny	

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Injekční/infuzní roztoky: Chraňte před mrazem.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (z bezbarvého skla), pryžová zátka, hliníkové víčko, PP chránič červené barvy, krabička.

Velikost balení: 5 x 1,2 g

#### Upozornění:

Text na lahvičce je ve slovenském jazyce.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

#### ***Příprava roztoku***

##### Intravenózní injekce

Injekční lahvička s 1,2 g přípravku Amoksiklav: Obsah lahvičky se rekonstituuje ve 20 ml vody pro injekci.

Připravený roztok je čirý, prakticky prostý viditelných částic.

Intravenózní injekce je třeba podat do 20 minut po rekonstituci pomalu, po dobu 3 až 4 minut. Smí se použít jen čirý roztok.

##### Intravenózní infuze

Roztok s 1,2 g Amoksiklavu (ve 20 ml vody pro injekci) se přidá do 100 ml infuzní tekutiny. Připravený

roztok je čirý, prakticky prostý viditelných částic.  
Infuze se má podávat po dobu 30 až 40 minut.

Pro uchovávání při 5 °C se rekonstituovaný roztok Amoksiklavu přidá do předem vychlazených infuzních vaků, které se pak mohou uchovávat až 8 hodin při 5 °C (viz tabulka v bodu 6.3). Infuze se má podávat ihned, jakmile roztok dosáhne pokojové teploty.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovinsko

##### **Souběžný dovozce:**

GALMED a.s., Těšínská 1349/296, Radvanice, 716 00 Ostrava, Česká republika

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

15/817/94-B/C/PI/024/23

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 4. 2024

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. 4. 2024