

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma 1000 mg/200 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje amoxicillinum 1000 mg (jako amoxicillinum natrium) a acidum clavulanicum 200 mg (jako kalii clavulanas).

Jeden ml naředěného roztoku obsahuje amoxicillinum 50 mg a acidum clavulanicum 10 mg.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek obsahuje přibližně 62,9 mg (2,7 mmol) sodíku v 1 injekční lahvičce.

Přípravek obsahuje 39,1 mg (1,0 mmol) draslíku v 1 injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý sterilní prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma 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, peritonzilární infekce, epiglottitida a sinusitida doprovázené těžkými systémovými znaky a příznaky)
- akutní exacerbace chronické bronchitidy (která je vhodným způsobem diagnostikovaná)
- komunitní pneumonie
- cystitida
- pyelonefritida
- infekce kůže a měkkých tkání, zejména celulitida, pokousání zvířaty, závažný dentální absces se šířící se flegmonou
- kostní a kloubní infekce, zejména osteomyelitida
- nitrobřišní infekce
- infekce ženských pohlavních orgánů

Profylaxe infekcí spojených s rozsáhlými chirurgickými výkony u dospělých pacientů, jako jsou chirurgické výkony v oblasti:

- gastrointestinálního traktu
- pánve
- hlavy a krku
- žlučových cest

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení pro vhodné používání antibiotik.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Dávky jsou vyjádřeny poměrem obsahu amoxicilinu/kyseliny klavulanové, s výjimkou případů, kdy jsou dávky uváděny na základě obsahu individuální složky.

Při určování dávky přípravku Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma k léčbě příslušné infekce je třeba vzít v úvahu:

- předpokládané patogeny a jejich pravděpodobnou citlivost k antibiotiku (viz bod 4.4)
- závažnost a místo infekce
- věk, tělesnou hmotnost a renální funkce pacienta tak, jak je uvedeno níže.

Podle potřeby je možno zvážit použití alternativních typů přípravku (např. přípravků s vyšším obsahem amoxicilinu a/nebo s rozdílným poměrem amoxicilinu a kyseliny klavulanové) (viz body 4.4 a 5.1).

Při doporučeném dávkování uvedeném níže poskytuje tento přípravek ve formě prášku pro injekční/infuzní roztok celkovou denní dávku 3000 mg amoxicilinu a 600 mg kyseliny klavulanové. Pokud je třeba podat vyšší denní dávku amoxicilinu, doporučuje se použít jiný přípravek a vyhnout se tak podání zbytečně vysokých denních dávek kyseliny klavulanové.

Délka léčby závisí na odpovědi pacienta. Některé infekce (např. osteomyelitida) vyžadují delší dobu léčby. Léčba nemá trvat déle než 14 dní bez dalšího přehodnocení (viz bod 4.4 zmiňující prodlouženou léčbu).

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

### Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností $\geq 40$ kg

K léčbě infekcí uvedených v bodě 4.1: 1000 mg/ 200 mg po 8 hodinách

Profylaktické podávání při chirurgických výkonech	<p>Při výkonech trvajících méně než 1 hodinu se doporučuje podávat amoxicilin/kyselinu klavulanovou v dávce 1000 mg/200 mg až 2000 mg/200 mg při úvodu do celkové anestezie.</p> <p>Při výkonech trvajících déle než 1 hodinu se doporučuje podávat amoxicilin/kyselinu klavulanovou v dávce 1000 mg/200 mg až 2000 mg/200 mg při úvodu do celkové anestezie, s možností podání až 3 dávek o velikosti 1000 mg/200 mg v průběhu 24 hodin.</p> <p>Jasně klinické příznaky infekce po operaci budou vyžadovat podání běžného cyklu intravenózní nebo perorální pooperační léčby.</p>
---	--

### Děti s tělesnou hmotností <40 kg

Doporučené dávkování:

- *Děti ve věku 3 měsíců a starší:* 25 mg/5 mg na kg podávané po 8 hodinách
- *Děti mladší než 3 měsíce s tělesnou hmotností méně než 4 kg:* 25 mg/5 mg na kg podávané po 12 hodinách

### Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování.

#### Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování je založena na maximální doporučené dávce amoxicilinu.

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

*Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností  $\geq 40$  kg*

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

*Děti s tělesnou hmotností <40 kg*

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

#### Porucha funkce jater

Přípravek je třeba podávat s opatrností a sledovat v pravidelných intervalech funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

#### Způsob podání

Přípravek Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma je určen pro intravenózní podání.

Přípravek Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma může být podán buď ve formě pomalé intravenózní injekce trvající 3 až 4 minuty přímo do žíly nebo kapací infuzí nebo infuzí trvající 30 až 40 minut. Přípravek Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma není vhodný pro intramuskulární podání.

Dětem mladším než 3 měsíce má být přípravek Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma podáván pouze ve formě infuze.

Léčba přípravkem Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma může být zahájena přípravkem pro intravenózní podání a dokončena podáváním přípravku určeného pro perorální podání podle toho, co je vhodné pro daného pacienta.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky, na peniciliny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Závažná okamžitá hypersenzitivní reakce (např. anafylaxe) na další beta-laktamová antibiotika (např. cefalosporin, karbapenem nebo monobaktam) v anamnéze.

Žloutenka/porucha funkce jater v anamnéze vzniklé v souvislosti s podáním amoxicilinu/kyseliny klavulanové (viz bod 4.8).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby amoxicilinem/kyselinou klavulanovou je nutné získat podrobnou anamnézu zejména s ohledem na předchozí hypersenzitivní reakce na penicilinová, cefalosporinová antibiotika nebo další beta-laktamová antibiotika (viz body 4.3 a 4.8).

U pacientů léčených peniciliny byly hlášeny závažné a příležitostně 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). Uvedené reakce se vyskytují spíše u osob, které udávají hypersenzitivitu na penicilin nebo trpí atopickým ekzémem. Dojde-li k alergické reakci, musí se léčba amoxicilinem/kyselinou klavulanovou ihned přerušit a zahájí se vhodná alternativní léčba.

Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky (DIES) byl hlášen hlavně u dětí léčených amoxicilinem/klavulanátem (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.

V případech, že je prokázáno, že je infekce způsobena organismy citlivými na amoxicilin, má být v souladu s oficiálními doporučeními zváženo převedení pacienta z léčby amoxicilinem/kyselinou klavulanovou na samotný amoxicilin.

Tuto lékovou formu přípravku Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma nemusí být vhodné podávat v případech, kdy existuje vysoké riziko, že předpokládané patogeny jsou rezistentní k beta-laktamovým antibiotikům, přičemž snížená citlivost či rezistence není zprostředkována beta-laktamázi vnímavými k inhibici kyselinou klavulanovou. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici údaje pro  $T > MIC$  a údaje pro srovnatelné perorální prezentace jsou hraniční, tato prezentace (bez přidání amoxicilinu) nemusí být vhodná k léčbě infekcí způsobených penicilin-rezistentním *S. pneumoniae*.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů dostávajících vysoké dávky se mohou objevit křeče (viz bod 4.8).

Amoxicilin/kyselina klavulanová nemají být podávány pacientům s podezřením na infekční mononukleózu, neboť po léčbě amoxicilinem byly u těchto pacientů pozorovány morbiliformní vyrážky.

Souběžné užívání alopurinolu při léčbě amoxicilinem může zvýšit pravděpodobnost výskytu alergické reakce.

Dlouhodobé podávání může vést k přemnožení necitlivých mikroorganismů.

Na začátku léčby se může objevit generalizovaný erytém s výskytem pustul doprovázený horečnatým stavem, což může být symptom akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.8). Pokud se objeví tato reakce, je třeba ukončit léčbu přípravkem Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma a další podávání amoxicilinu je kontraindikováno.

Amoxicilin/kyselina klavulanová mají být podávány s opatrností pacientům s prokázaným jaterním poškozením (viz body 4.2, 4.3 a 4.8).

Jaterní příhody byly hlášeny zejména u mužů a starších pacientů a mohou být spojeny s prodlouženou léčbou. U dětí byly tyto příhody hlášeny velmi vzácně. V celé populaci pacientů se známky a příznaky obvykle objevují v průběhu léčby nebo krátce po skončení léčby, ale v některých případech se mohou objevit až za několik týdnů po skončení léčby. Obvykle bývají reverzibilní. Jaterní příznaky mohou být závažné a ve velmi vzácných případech byla hlášena i úmrtí. K tomu docházelo téměř vždy u pacientů se současným závažným onemocněním nebo při současném užívání léčiv se známými potenciálními nežádoucími účinky na jaterní funkce (viz bod 4.8).

Kolitida vznikající v souvislosti s léčbou antibiotiky byla hlášena téměř u všech antibiotik a může být lehká až život ohrožující (viz bod 4.8). Tuto diagnózu je tedy třeba mít na paměti u pacientů, u kterých se v průběhu léčby nebo po léčbě antibiotiky objeví průjem. Pokud se objeví kolitida vznikající v souvislosti s léčbou antibiotiky, léčba amoxicilinem/kyselinou klavulanovou musí být okamžitě přerušena, je nutno vyhledat lékaře a musí být zahájena vhodná léčba. Podávání léčiv snižujících peristaltiku je v této situaci kontraindikováno.

Během dlouhodobé léčby se doporučuje sledovat pravidelně funkci jednotlivých orgánů a systémů včetně ledvin, jater a krvetvorby.

U pacientů léčených amoxicilinem/kyselinou klavulanovou bylo ojediněle zjištěno prodloužení protrombinového času. Užívá-li pacient současně antikoagulancia, je třeba jej pečlivě sledovat. Úprava dávkování perorálních antikoagulancií může být nezbytná k udržení požadované úrovně antikoagulačního účinku (viz body 4.5 a 4.8).

U pacientů s renální insuficiencí je nutné upravit dávku podle stupně insuficience (viz bod 4.2).

U pacientů se sníženou diurézou byla velmi vzácně zaznamenána krystalurie (včetně akutního poškození ledvin), a to zejména při parenterální léčbě. Při podávání vysokých dávek amoxicilinu je vhodné udržovat dostatečný příjem a výdej tekutin, aby se předešlo možné amoxicilinové krystalurii. U pacientů se zavedeným močovým katétreem je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (viz body 4.8 a 4.9).

Při určování přítomnosti glukózy v moči v průběhu léčby amoxicilinem mají být používány enzymatické metody stanovení glukózy oxidázy, protože při použití jiných než enzymatických metod může dojít k falešně pozitivním výsledkům.

Přítomnost kyseliny klavulanové v přípravku Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma může vést k nespecifické vazbě IgG a albuminu na membránu erytrocytů vedoucí k falešně pozitivitě Coombsova testu.

Byly hlášeny případy pozitivních výsledků testu za použití EIA testu na stanovení infekce vyvolané kmeny *Aspergillus* společnosti Bio-Rad Laboratories Platelia u pacientů užívajících amoxicilin/kyselinu klavulanovou, u kterých bylo následně zjištěno, že nemají infekci způsobenou kmenem *Aspergillus*. Byly hlášeny případy zkřížené reakce s non-*Aspergillovými* polysacharidy a polyfuranózami společnosti Bio-Rad Laboratories Platelia způsobené kmeny *Aspergillus* za použití EIA testu. Z tohoto důvodu mají být pozitivní výsledky u pacientů dostávajících amoxicilin/kyselinu klavulanovou hodnoceny s obezřetností a potvrzeny další diagnostickou metodou.

Tento léčivý přípravek obsahuje 62,9 mg (2,7 mmol) sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 3,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 39,1 mg (1,0 mmol) draslíku v jedné injekční lahvičce. 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 jsou široce užívána v klinické praxi, aniž by byly hlášeny interakce. V odborné literatuře však nicméně byly popsány případy zvýšeného mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů dlouhodobě užívajících acenokumarol nebo warfarin a zároveň užívajících amoxicilin. Pokud je současné užívání nezbytné, musí být při současném podávání nebo po ukončení léčby amoxicilinem pečlivě monitorován protrombinový čas nebo mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Dále může být nezbytná úprava dávek perorálních antikoagulancií (viz body 4.4 a 4.8).

#### Methotrexát

Peniciliny mohou snižovat vylučování methotrexátu, což může vést k potenciálnímu zvýšení jeho toxicity.

#### Probenecid

Současné podávání probenecidu se nedoporučuje. Probenecid snižuje renální tubulární sekreci amoxicilinu. Současné užití probenecidu může vést ke zvýšeným a přetrvávajícím krevním hladinám amoxicilinu, nikoliv kyseliny klavulanové.

#### Mofetil-mykofenolát

U pacientů užívajících mofetil-mykofenolát byl při současném podávání s perorálně podávaným 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 nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Omezené údaje týkající se použití amoxicilinu/kyseliny klavulanové v době těhotenství nenaznačují zvýšené riziko vrozených malformací. Studie u žen s předčasnou rupturou plodových obalů ukázala, že může být souvislost mezi profylaktickým podáváním amoxicilinu/kyseliny klavulanové a zvýšeným rizikem nekrotizující enterokolitidy novorozenců. Přípravek nemá být podáván v těhotenství, pokud to lékař nepovažuje za naprosto nezbytné.

#### Kojení

Obě léčivé látky jsou vylučovány do mateřského mléka (není známo, zda má kyselina klavulanová nějaké účinky na kojené dítě). Důsledkem může být výskyt průjmu a mykotických infekcí sliznic u kojenců, což někdy může vést k nutnosti přerušení kojení. V úvahu je třeba vzít možnost rizika senzibilizace. Amoxicilin/kyselina klavulanová mohou být používány v době kojení pouze po zvážení poměru rizika a prospěchu ošetřujícím lékařem.

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

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Mohou se však objevit nežádoucí účinky (např. alergické reakce, závratě, křeče), které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou průjem, nauzea a zvracení.

Nežádoucí účinky amoxicilinu/kyseliny klavulanové zaznamenané v průběhu klinických studií a po uvedení přípravku na trh seřazené podle MedDRA systémově-orgánové klasifikace jsou uvedeny níže.

Pro určování frekvence nežádoucích účinků se používá 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)

<b><u>Infekce a infestace</u></b>	
Kožní a slizniční kandidóza	Časté
Přerůstání necitlivých organismů	Není známo
<b><u>Poruchy krve a lymfatického systému</u></b>	
Reverzibilní leukopenie (včetně neutropenie)	Vzácné
Trombocytopenie	Vzácné
Reverzibilní agranulocytóza	Není známo
Hemolytická anémie	Není známo
Prodloužení krvácivosti a protrombinového času <sup>1</sup>	Není známo
<b><u>Poruchy imunitního systému<sup>10</sup></u></b>	
Angioneurotický edém	Není známo
Anafylaxe	Není známo
Syndrom podobný sérové nemoci	Není známo
Hypersenzitivní vaskulitida	Není známo
<b><u>Poruchy nervového systému</u></b>	
Závratě	Méně časté
Bolest hlavy	Méně časté
Křeče <sup>2</sup>	Není známo
Aseptická meningitida	Není známo
<b><u>Cévní poruchy</u></b>	
Tromboflebitida <sup>3</sup>	Vzácné
<b><u>Gastrointestinální poruchy</u></b>	
Průjem	Časté
Nauzea	Méně časté
Zvracení	Méně časté
Poruchy trávení	Méně časté
Kolitida spojená s léčbou antibiotiky <sup>4</sup>	Není známo
Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky	Není známo
Akutní pankreatitida	Není známo
<b><u>Poruchy jater a žlučových cest</u></b>	
Zvýšení hladin AST a/nebo ALT <sup>5</sup>	Méně časté
Hepatitida <sup>6</sup>	Není známo
Cholestatická žloutenka <sup>6</sup>	Není známo
<b><u>Poruchy kůže a podkožní tkáně<sup>7</sup></u></b>	
Kožní vyrážka	Méně časté
Svědění	Méně časté
Kopřivka	Méně časté
Erythema multiforme	Vzácné
Stevensův-Johnsonův syndrom	Není známo
Toxická epidermální nekrolýza	Není známo
Bulózní exfoliativní dermatitida	Není známo
Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) <sup>9</sup>	Není známo
Léková reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS)	Není známo
Lineární IgA bulózní dermatóza	Není známo
<b><u>Poruchy ledvin a močových cest</u></b>	
Intersticiální nefritida	Není známo
Krystalurie <sup>8</sup> (včetně akutního poškození ledvin)	Není známo

<b><u>Srdeční poruchy</u></b>	
Kounisův syndrom	Není známo
<sup>1</sup> Viz bod 4.4 <sup>2</sup> Viz bod 4.4 <sup>3</sup> V místě injekce <sup>4</sup> Včetně pseudomembranózní kolitidy a hemoragické kolitidy (viz bod 4.4) <sup>5</sup> U pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky bylo zaznamenáno mírné zvýšení AST a/nebo ALT, význam tohoto nálezu však není znám. <sup>6</sup> Tyto nežádoucí účinky byly zaznamenány u dalších penicilinů a cefalosporinů (viz bod 4.4). <sup>7</sup> Dojde-li k výskytu hypersenzitivní kožní reakce, musí se léčba přerušit (viz bod 4.4). <sup>8</sup> Viz bod 4.9 <sup>9</sup> Viz bod 4.4 <sup>10</sup> Viz body 4.3 a 4.4	

#### 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy předávkování

Mohou se objevit gastrointestinální symptomy a poruchy vodní a elektrolytové rovnováhy. Velmi vzácně byla zaznamenána amoxicilinová krystalurie způsobující v některých případech až renální selhání (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou renálních funkcí nebo u pacientů léčených vysokými dávkami se mohou objevit křeče.

Byly hlášeny případy vzniku sraženin v močovém katéttru, zejména po intravenózním podání vysokých dávek. U pacientů se zavedeným močovým katétrem je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (viz bod 4.4).

### Léčba intoxikace

Gastrointestinální symptomy se léčí symptomaticky s důrazem na vodní a elektrolytovou rovnováhu.

Amoxicilin/kyselina klavulanová mohou být odstraněny z oběhu hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Kombinace penicilinů, včetně inhibitorů beta-laktamázy, ATC kód: J01CR02

### Mechanismus účinku

Amoxicilin je polosyntetický penicilin (beta-laktamové antibiotikum) inhibující jeden nebo více enzymů (často označovaných jako proteiny vázající penicilin, PBPs) účastnících se biosyntetické tvorby bakteriálního peptidoglykanu, který je nedílnou strukturální součástí bakteriální buněčné stěny. Inhibice syntézy peptidoglykanu vede k oslabení buněčné stěny, obvykle následované buněčným rozpadem a bakteriální smrtí.

Amoxicilin je náchylný k degradaci pomocí beta-laktamázy produkovanými rezistentními bakteriemi a z tohoto důvodu spektrum aktivity samotného amoxicilinu neobsahuje organismy produkující tyto enzymy.

Kyselina klavulanová má beta-laktamovou strukturu podobnou penicilinům. Inaktivuje některé beta-laktamázy, a tím zabraňuje inaktivaci amoxicilinu. Samotná kyselina klavulanová nevykazuje klinický využitelný antibakteriální účinek.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Čas nad minimální inhibiční koncentrací (T>MIC) je považován za nejdůležitější parametr účinnosti amoxicilinu.

#### Mechanismy rezistence

Dvěma hlavními mechanismy rezistence na amoxicilin/kyselinu klavulanovou jsou:

- inaktivace bakteriálními beta-laktamázy, které nejsou inhibovány kyselinou klavulanovou, včetně tříd B, C a D
- změny v proteinech vázajících penicilin vedoucí ke snížení afinity antibiotika k cílové buňce.

Neprůchodnost bakteriální stěnou nebo mechanismus efluxní pumpy jsou mechanismy, které mohou způsobit nebo se podílet na bakteriální rezistenci, zejména u gramnegativních bakterií.

#### Hraniční koncentrace

Hraniční koncentrace MIC pro amoxicilin/kyselinu klavulanovou jsou určeny Evropským výborem pro stanovení antimikrobiální účinnosti (EUCAST)

Organismy	Hraniční hodnoty citlivosti (µg/ml)		
	Citlivé	Středně citlivé	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
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Gramnegativní anaeroby <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Grampozitivní anaeroby <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Druhově nespecifické hraniční hodnoty <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

<sup>1</sup> Uváděné hladiny se týkají koncentrací amoxicilinu. Pro účely testování citlivosti se používají fixní hladiny kyseliny klavulanové 2 mg/l.  
<sup>2</sup> Uváděné hladiny jsou hladiny pro oxacilin.  
<sup>3</sup> Hraniční hodnoty uvedené v tabulce vycházejí z hraničních hodnot pro ampicilin.  
<sup>4</sup> Hraniční hodnota rezistentních kmenů R>8 mg/l zaručuje, že všechny izoláty s mechanismem rezistence jsou hlášeny jako rezistentní.  
<sup>5</sup> Hraniční hodnoty uvedené v tabulce vycházejí z hraničních hodnot pro benzylpenicilin.

Prevalence rezistence se může u jednotlivých druhů lišit místně i časově. Informace o lokální rezistenci

je proto žádoucí, zejména při léčbě závažných infekcí. Podle potřeby může být nutné vyžádat si doporučení experta v případech, kdy místní prevalence rezistence je taková, že použití léčiva je při nejmenším u některých typů infekcí sporné.

**Obvykle citlivé druhy**Aerobní grampozitivní mikroorganismy

*Enterococcus faecalis*  
*Gardnerella vaginalis*  
*Staphylococcus aureus* (citlivý na meticilin)<sup>ε</sup>  
Koaguláza-negativní stafylokoky (citlivé na meticilin)  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>  
*Streptococcus pyogenes* a další beta-hemolytické streptokoky  
Skupina *Streptococcus viridans*

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

*Actinobacillus actinomycetemcomitans*  
*Capnocytophaga spp.*  
*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>  
*Moraxella catarrhalis*  
*Neisseria gonorrhoeae*<sup>δ</sup>  
*Pasteurella multocida*

Anaerobní mikroorganismy

*Bacteroides fragilis*  
*Fusobacterium nucleatum*  
*Prevotella spp.*

**Druhy, u kterých může být získaná rezistence problémem**Aerobní grampozitivní mikroorganismy

*Enterococcus faecium* <sup>§</sup>

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

*Escherichia coli*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*

**Přirozeně 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

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

§ Přirozená střední citlivost v nepřítomnosti získaných mechanismů rezistence.  
 § Všechny stafylokoky rezistentní na meticilin jsou rezistentní na amoxicilin/kyselinu klavulanovou.  
 § Všechny kmeny vykazující rezistenci na amoxicilin, která není zprostředkována beta-laktamázi, jsou rezistentní na amoxicilin/kyselinu klavulanovou.  
<sup>1</sup> Infekce způsobené bakterií *Streptococcus pneumonia*, rezistentní na penicilin nemají být léčeny touto prezentací amoxicilinu/kyseliny klavulanové (viz body 4.2 a 4.4).  
<sup>2</sup> V některých zemích EU byly hlášeny kmeny se sníženou citlivostí, a to s frekvencí vyšší než 10 %.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Níže jsou uvedeny výsledky farmakokinetických studií, ve kterých byl zdravým dobrovolníkům podáván amoxicilin/kyselina klavulanová ve formě bolusové intravenózní injekce v dávce buď 500 mg/100 mg nebo 1000 mg/200 mg.

Průměrné hodnoty (±SD) farmakokinetických parametrů					
<i>Bolusová intravenózní injekce</i>					
Podaná dávka	Dávka	Průměrné vrcholové sérové koncentrace. (µg/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Množství nalezené v moči (%; 0 až 6 h)
<b>Amoxicilin</b>					
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
<b>Kyselina klavulanová</b>					
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 % celkového plazmatického množství kyseliny klavulanové a 18 % celkového plazmatického množství amoxicilinu se váže na bílkoviny. Zjevný distribuční objem je přibližně 0,3–0,4 l/kg pro amoxicilin a přibližně 0,2 l/kg pro kyselinu klavulanovou.

Po intravenózním podání byly amoxicilin i kyselina klavulanová nalezeny ve žlučníku, abdominální tkáni, kůži, tuku, svalovině, synoviální a peritoneální tekutině, žluči a hnisu.

Amoxicilin není dostatečně distribuován do cerebrospinální tekutiny.

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána významná tkáňová retence metabolitů žádné z léčivých látek. Amoxicilin, podobně jako další peniciliny, může být detekován v mateřském mléce. Stopová množství kyseliny klavulanové mohou být též nalezena v mateřském mléce (viz bod 4.6).

Bylo prokázáno, že jak amoxicilin tak kyselina klavulanová procházejí placentární bariérou (viz bod 4.6).

### Biotransformace

Amoxicilin je částečně vylučován močí ve formě neaktivní kyseliny penicilinové, a to v množství odpovídajícím 10–25 % podané počáteční dávky. Kyselina klavulanová se u člověka intenzivně metabolizuje a vylučuje se močí, stolicí a ve formě oxidu uhličitého vylučovaného plicní ventilací.

#### Eliminace

Amoxicilin se vylučuje převážně ledvinami, zatímco kyselina klavulanová se vylučuje ledvinami i extrarenální cestou.

Amoxicilin/kyselina klavulanová má u zdravých osob průměrný eliminační poločas přibližně 1 hodinu a průměrnou celkovou clearance přibližně 25 l/hodinu. Asi 60–70 % amoxicilinu a asi 40–65 % kyseliny klavulanové se vyloučí v nezměněné formě močí během prvních 6 hodin po podání jednorázové bolusové intravenózní injekce 500 mg/100 mg nebo jednorázové bolusové injekce 1000 mg/200 mg. Na základě různých studií činilo renální vylučování v průběhu 24 hodin 50–85 % pro amoxicilin a 27–60 % pro kyselinu klavulanovou. V případě kyseliny klavulanové je největší podíl léčiva vyloučen v průběhu prvních 2 hodin po podání.

Současné podání probenecidu prodlužuje vylučování amoxicilinu, ale neprodlužuje renální vylučování kyseliny klavulanové (viz bod 4.5).

#### Věk

Eliminační poločas amoxicilinu je u dětí ve věku od přibližně 3 měsíců do 2 let podobný a srovnatelný s eliminačním poločasem zaznamenaným u starších dětí a dospělých. U velmi malých dětí (včetně nedonošených novorozenců) nemá v prvním týdnu života interval podávání překročit dvě dávky denně vzhledem k nezralosti renální cesty vylučování. Vzhledem k tomu, že u starších pacientů je větší pravděpodobnost snížené renální funkce, je třeba určovat dávku s opatrností a může být užitečné sledovat renální funkce.

#### Porucha funkce ledvin

Celková sérová clearance amoxicilinu/kyseliny klavulanové se snižuje proporcionálně se snižující se renální funkcí. Snížení clearance je významnější u amoxicilinu než u kyseliny klavulanové, neboť amoxicilin je vylučován ledvinami ve větší míře. Dávkování při poruše funkce ledvin je tedy třeba upravit tak, aby se zabránilo nepřiměřené akumulaci amoxicilinu, a přitom byly udrženy adekvátní hladiny kyseliny klavulanové (viz bod 4.2).

#### Porucha funkce jater

Pacienti s poruchou jaterních funkcí musí být léčeni s opatrností a jaterní funkce mají být monitorovány v pravidelných intervalech.

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

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie toxicity po opakovaném podávání amoxicilinu/kyseliny klavulanové psům prokázala žaludeční podráždění a zvracení a změnu barvy jazyka.

Studie kancerogenity nebyly s amoxicilinem/kyselinou klavulanovou ani s jeho složkami prováděny

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Žádné.

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Přípravek Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma se nesmí mísit s krevními deriváty ani s tekutinami obsahujícími proteiny např. ve formě hydrolyzátů, nebo s intravenózními lipidovými emulzemi. Je-li předepsán společně s aminoglykosidy, nesmí se obě antibiotika mísit ve stejné stříkačce, v infuzní lahvi ani v infuzním setu, protože by došlo k inaktivaci aminoglykosidového antibiotika.

Roztok přípravku Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma nesmí být mísen s infuzemi obsahujícími glukózu, dextran nebo bikarbonát.

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Prášek v injekční lahvičce

3 roky

#### Rekonstituované injekční lahvičky (pro intravenózní injekci nebo před naředěním pro infuzi)

Rekonstituovaný roztok (1 injekční lahvička s 20 ml vody pro injekci Ph. Eur.) je třeba okamžitě použít nebo dále naředit, a to do 20 minut.

#### Naředěný pro intravenózní infuzi

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 2-3 hodin při teplotě 25 °C, nebo 6 hodin při teplotě 5 °C. Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný a naředěný roztok (1 rekonstituovaná injekční lahvička v minimálním objemu 100 ml infuzní tekutiny) použit okamžitě.

Intravenózní infuze amoxicilinu/kyseliny klavulanové mohou být podávány v řadě různých intravenózních tekutin. Přijatelné koncentrace antibiotik se uchovávají při teplotě 5 °C a při pokojové teplotě (25 °C) v doporučených objemech následujících infuzních roztoků. Pokud je rekonstituován a uchováván při pokojové teplotě (25 °C), podání infuzí má být dokončeno v rámci časů uvedených v tabulce níže.

<u>Intravenózní infuze</u>	<u>Doba stability při 25 °C</u>
Voda pro injekci Ph. Eur.	3 hodiny
Chlorid sodný 9 mg/ml infuzní roztok	3 hodiny
Složený injekční roztok chloridu sodného 1959 (Ringerův roztok)	2 hodiny
Složený infuzní roztok s natrium-laktátem (Ringer-laktát: Hartmannův roztok)	2 hodiny
Chlorid draselný 3 mg/ml (0,3% w/v) a chlorid sodný 9 mg/ml (0,9% w/v) infuzní roztok	2 hodiny

Pro uchovávání při teplotě 5 °C lze rekonstituované roztoky přípravku Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma přidat do předchlazených infuzních vaků obsahujících buď vodu pro injekci Ph. Eur. nebo chlorid sodný BP (0,9% w/v), které lze uchovávat až 6 hodin. Poté je nutno infuzi podat ihned po dosažení pokojové teploty.

Stabilita roztoků přípravku Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma je závislá na koncentraci. V případě, že je nutné použít koncentrovanější roztoky, měla by se doba stability odpovídajícím způsobem upravit.

Přípravek Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma je méně stabilní v infuzích obsahujících glukózu, dextran nebo bikarbonát. Rekonstituované roztoky amoxicilinu/kyseliny klavulanové lze aplikovat do odkapávací trubice po dobu 3 až 4 minut.

Veškerý zbylý roztok antibiotika je třeba zlikvidovat.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvičky z čirého skla o objemu 20 ml (sklo třídy II) s červenou chlorbutylovou pryžovou zátkou typu I a hliníkovým víčkem s fialovým polypropylenovým krytem.

Balení o velikosti 1, 10 nebo 100 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Pouze pro jednorázové použití. Všechn nepoužitý roztok zlikvidujte.

Rekonstituce/ředění se má provádět za aseptických podmínek. Roztok je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a nemá změněnou barvu. Roztok má být použit pouze v případě, že je čirý a neobsahuje částice.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### Příprava roztoků pro intravenózní injekci

Normálním rozpouštědlem je voda pro injekci Ph. Eur. Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma 1000 mg/200 mg se rozpustí ve 20 ml rozpouštědla. Tím se získá přibližně 20,9 ml roztoku pro jednorázové použití. Během rekonstituce se může, ale nemusí objevit přechodné růžové zbarvení. Rekonstituované roztoky jsou obvykle bezbarvé až žluté barvy.

Přípravek Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma má být podán do 20 minut po rekonstituci.

#### Příprava roztoků pro intravenózní infuzi

Injekční lahvičky přípravku Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma nejsou vhodné pro vícedávkové použití.

Přípravek Amoxicillin/Clavulanic Acid AptaPharma je třeba rekonstituovat tak, jak je popsáno výše pro injekci. Rekonstituovaný roztok je třeba bez prodlení přidat do 100 ml infuzní tekutiny pomocí minibagu nebo in-line byrety.

Smí být použit pouze čirý roztok bez částic.

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

Apta Medica Internacional d.o.o.  
Likozarjeva Ulica 6  
1 000, Ljubljana  
Slovinsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

15/434/19-C

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

Datum první registrace: 2. 3. 2021

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 2. 2023