sp. zn. sukls77718/2025

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amoksiklav 1 g potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 875 mg amoxicilinu (jako trihydrát amoxicilinu a 125 mg kyseliny klavulanové (jako kalium-klavulanát). Poměr je 7:1.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Bílé až krémově zbarvené, oválné potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách.
Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv za účelem dělení dávky.

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):

- akutní bakteriální sinusitida (odpovídajícím způsobem diagnostikovaná)
- akutní otitis media
- 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.

Je nutno vzít v úvahu lokální doporučení pro správné používání antibiotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávky jsou v textu vyjádřeny jako obsah amoxicilinu/kyseliny klavulanové, s výjimkou případů, kdy jsou dávky uváděny na základě obsahu individuální složky.
Při stanovování dávky přípravku Amoksiklav k léčbě příslušné infekce v individuálním případě je nutno vzít v úvahu:

- 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.

V případě potřeby je nutno zvážit použití alternativních typů kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová (tj. takových, které poskytují vyšší dávky amoxicilinu a/nebo jiné poměry amoxicilinu ke kyselině klavulanové) (viz body 4.4 a 5.1).

Pro dospělé, dospívající a děti ≥40 kg poskytuje tato formulace přípravku Amoksiklav celkovou denní dávku 1750 mg amoxicilinu/250 mg kyseliny klavulanové při dávkování dvakrát denně a 2625 mg amoxicilinu/375 mg kyseliny klavulanové při dávkování třikrát denně, pokud se podává podle níže uvedeného doporučení. U dětí <40 kg tato formulace přípravku Amoksiklav poskytuje maximální denní dávku 1000 až 2800 mg amoxicilinu a 143 až 400 mg kyseliny klavulanové, pokud se podává podle níže uvedeného doporučení. Pokud se dospěje k závěru, že je potřebná vyšší denní dávka amoxicilinu, doporučuje se zvolit jiný přípravek obsahující amoxicilin/kyselinu klavulanovou, aby se zabránilo podávání zbytečně vysokých denních dávek kyseliny klavulanové (viz body 4.4 a 5.1).

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

Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností ≥40 kg
Doporučené dávkování:
- standardní dávka (ve všech indikacích): 875 mg/125 mg užívaná dvakrát denně;
- vyšší dávka (zejména u infekcí, jako je otitis media, sinusitida, infekce dolních dýchacích cest a infekce močových cest): 875 mg/125 mg třikrát denně.

Pediatrická populace
Děti < 40 kg
Děti mohou být léčeny přípravkem Amoksiklav ve formě tablet nebo perorální suspenze.

Doporučené dávkování:
- 25 mg/3,6 mg/kg/den až 45 mg/6,4 mg/kg/den podávaná ve dvou dílčích dávkách
- u některých infekcí (jako je otitis media, sinusitida a infekce dolních dýchacích cest) lze zvážit až 70 mg/10 mg/kg/den podáváno ve dvou dílčích dávkách.

Vzhledem k tomu, že tablety není možné dělit, nesmí být děti s tělesnou hmotností méně než 25 kg léčeny přípravkem Amoksiklav ve formě tablet.

V tabulce níže je uveden přehled dávek amoxicilinu a kyseliny klavulanové (v mg/kg tělesné hmotnosti), které obdrží děti vážící 25 až 40 kg po podání jedné 875 mg/125 mg tablety.

Tělesná hmotnost [kg]	40	35	30	25	Doporučená jednotlivá dávka [mg/kg tělesné hmotnosti] (viz výše)
Amoxicilin [mg/kg tělesné hmotnosti] v jedné dávce (1 potahovaná tableta)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (až do 35)

Kyselina klavulanová [mg/kg tělesné hmotnosti] v jedné dávce (1 potahovaná tableta)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (až do 5)

Děti s tělesnou hmotností méně než 25 kg mají být léčeny přednostně přípravkem Amoksiklav ve formě perorální suspenze.
Nejsou dostupné žádné údaje o dávkování přípravku Amoksiklav s poměrem léčivých látek 7:1 vyšším než 45 mg/6,4 mg/kg za den u dětí mladších než 2 roky.
Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání přípravku s poměrem 7:1 dětem mladším než 2 měsíce. Pro tuto věkovou skupinu tedy nelze určit doporučené dávkování.

Starší pacienti
Úprava dávky není nutná.

Porucha funkce ledvin
U pacientů s clearance kreatininu vyšší než 30 ml/min není úprava dávky potřebná.

U pacientů s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min se používání přípravku Amoksiklav s poměrem amoxicilinu a kyseliny klavulanové 7:1 nedoporučuje, protože žádná doporučení ohledně úpravy dávek nejsou k dispozici.

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 Amoksiklav je určen k perorálnímu podání.
Amoksiklav se podává s jídlem, aby se minimalizovala potenciální gastrointestinální nesnášenlivost.

Léčbu je možno zahájit parenterálně podle souhrnu údajů o přípravku pro i.v. formulace a pak pokračovat v perorálním podávání.

4.3 Kontraindikace
- Hypersenzitivita na léčivé látky, na peniciliny 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/porucha funkce jater 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 získat podrobnou anamnézu zejména s ohledem na předchozí hypersenzitivní reakce na peniciliny, cefalosporiny nebo jiná 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, 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.

Tento typ přípravku Amoksiklav není vhodný pro použití v případech, kdy existuje vysoké riziko, že předpokládané patogeny jsou rezistentní k beta-laktamovým antibiotikům, přičemž snížená citlivost či rezistence není zprostředkována beta-laktamázami citlivými na inhibici kyselinou klavulanovou. Tato prezentace nemá být užívána 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 (14 hodiny po užití léčivého přípravku) při absenci alergických kožních nebo respiračních příznaků. Mezi další příznaky může patřit bolest břicha, průjem, hypotenze nebo leukocytóza s neutrofilií. Vyskytly se závažné případy včetně progrese do šoku.

U pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů užívajících vysoké dávky se mohou vyskytnout křeče (viz bod 4.8).

Kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová nemá být podávána 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 pomnožení necitlivých organismů.

Výskyt generalizovaného erytému spojeného s výskytem pustul doprovázený horečnatým stavem 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 prodlouženou léčbou. Tyto příhody byly u dětí hlášeny jen velmi vzácně. V celé populaci pacientů se projevy a známky a příznaky 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 závažné, přičemž za mimořádně vzácných okolností byla hlášena úmrtí. K tomu docházelo téměř vždy u pacientů se současným závažným onemocněním nebo při současném užívání léčiv se známými potenciálními nežádoucími účinky ovlivňujícími jaterní funkce (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 proběhnout konzultace s lékařem a nasazena odpovídající léčba. V této situaci jsou antiperistaltika kontraindikována.

Při dlouhodobé léčbě se doporučuje pravidelné hodnocení systémových funkcí orgánů, včetně renálních, jaterních a krvetvorných funkcí.

U pacientů léčených kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová bylo vzácně hlášeno prodloužení protrombinového času. Užívá-li pacient současně antikoagulancia, je třeba jej pečlivě sledovat. 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 amoxicilinové krystalurie. U pacientů s katetry v močovém měchýři je nutno pravidelně sledovat průchodnost katetru (viz body 4.8 a 4.9).

Při léčbě amoxicilinem mají být používány enzymatické glukosaoxidázové metody při testování přítomnosti glukosy v moči, protože při použití jiných než enzymatických metod může dojít k falešně pozitivním výsledkům.
Přítomnost kyseliny klavulanové v přípravku Amoksiklav může navodit nespecifickou vazbu IgG a albuminu na membrány erytrocytů, 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 bylo následně zjištěno, že infikováni *Aspergillem* nebyli. Při použití testu Bio-Rad Platelia *Aspergillus* EIA firmy Bio-Rad Laboratories byly hlášeny zkřížené reakce s ne-*Aspergillovými* polysacharidy a polyfuranosami. Proto je nutno pozitivní výsledky testu u pacientů léčených kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová interpretovat opatrně a potvrdit je jinými diagnostickými metodami.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 odborné literatuře se však vyskytují 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 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 přetrvávajícím krevním hladinám amoxicilinu, nikoli však 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 neukazují na přímé či nepřímé škodlivé 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. Studie u žen s předčasnou rupturou vaku blan plodu ukázala, že profylaktická léčba kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová může být spojena se zvýšeným rizikem nekrotizující enterokolitidy u novorozenců. Přípravek nemá být podáván v těhotenství, pokud to lékař nepovažuje za naprosto nezbytné.

Kojení

Obě léčivé 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 mykotických 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, závratě, 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 zaznamenané v průběhu klinických studií a po uvedení přípravku na trh, setříděné pomocí třídy orgánových systémů MedDRA, jsou uvedeny níže.

Ke klasifikaci nežádoucích účinků je použita následující terminologie.
Velmi časté (≥1/10)
Časté (≥1/100 až <1/10)
Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)
Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)
Velmi vzácné (<1/10 000)
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Infekce a infestace	
Mukokutánní kandidóza	Časté
Přerůstání necitlivých organismů	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	
Reverzibilní leukopenie (včetně neutropenie)	Vzácné
Trombocytopenie	Vzácné
Reverzibilní agranulocytóza	Není známo
Hemolytická anémie	Není známo
Prodloužení doby krvácení a protrombinového času[1]	Není známo
Poruchy imunitního systému[10]	
Angioneurotický edém	Není známo
Anafylaxe	Není známo
Syndrom podobný sérové nemoci	Není známo

Hypersenzitivní vaskulitida	Není známo
Poruchy nervového systému	
Závratě	Méně časté
Bolest hlavy	Méně časté
Reverzibilní hyperaktivita	Není známo
Křeče[2]	Není známo
Aseptická meningitida	Není známo
Srdeční poruchy	
Kounisův syndrom	Není známo
Gastrointestinální poruchy	
Průjem	Velmi časté
Nauzea[3]	Časté
Zvracení	Časté
Poruchy trávení	Méně časté
Kolitida související s léčbou antibiotiky[4]	Není známo
Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky	Není známo
Akutní pankreatitida	Není známo
Lingua villosa nigra	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	
Zvýšení AST a/nebo ALT[5]	Méně časté
Hepatitida[6]	Není známo
Cholestatická žloutenka[6]	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně[7]	
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)[9]	Není známo
Léková reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS)	Není známo
Lineární IgA bulózní dermatóza	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	
Intersticiální nefritida	Není známo
Krystalurie[8] (včetně akutního poškození ledvin)	Není známo

1 Viz bod 4.4
2 Viz bod 4.4
3 Nauzea je častěji spojována s vyššími perorálními dávkami. Pokud jsou gastrointestinální reakce evidentní, lze je omezit užíváním přípravku Amoksiklav na začátku jídla.
4 Včetně pseudomembranózní kolitidy a hemoragické kolitidy (viz bod 4.4)
5 U pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky bylo zaznamenána mírné zvýšení hladin AST a/nebo ALT, nicméně význam těchto nálezů není znám.
6 Tyto nežádoucí účinky byly zaznamenány u jiných penicilinů a cefalosporinů (viz bod 4.4).
7 Pokud se objeví jakákoli hypersenzitivní dermatitida, musí být léčba ukončena (viz bod 4.4).
8 Viz bod 4.9
9 Viz bod 4.4
10 Viz body 4.3, 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování
Příznaky předávkování
Mohou se objevit gastrointestinální symptomy a poruchy rovnováhy tekutin a elektrolytů. Byla pozorována amoxicilinová krystalurie, v některých případech vedoucí k selhání ledvin (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů užívajících vysoké dávky se mohou objevit křeče.

Byly hlášeny případy vzniku sraženin v močovém katetru, zejména po intravenózním podání vysokých dávek. U pacientů se zavedeným močovým katetrem je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (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

Farmakoterapeutická skupina: kombinace penicilinů, včetně inhibitorů beta-laktamáz;
ATC kód: J01CR02

5.1 Farmakodynamické vlastnosti
Mechanismus účinku
Amoxicilin je polosyntetický penicilin (beta-laktamové antibiotikum), který inhibuje jeden nebo více enzymů (často označovaných jako penicilin vázající proteiny, PBPs) při biosyntéze bakteriálního peptidoglykanu, což je integrální strukturální složka bakteriální buněčné stěny. Inhibice syntézy
peptidoglykanu vede k oslabení buněčné stěny obvykle následované buněčným rozpadem a bakteriální smrtí.

Amoxicilin je citlivý na degradaci beta-laktamázami produkovanými rezistentními bakteriemi, takže spektrum aktivity samotného amoxicilinu nezahrnuje organismy produkující tyto enzymy.

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

Farmaceutický/farmakodynamický vztah
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-laktamázami, které nejsou inhibovány kyselinou klavulanovou, včetně tříd B, C a D.
- změna v proteinech vázajících 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.

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

Organismus	Hraniční hodnoty citlivosti (µg/ml)		
Citlivý	Středně citlivý		Rezistentní
Haemophilus influenzae**1**	≤ 1	-	> 1
Moraxella catarrhalis**1**	≤ 1	-	> 1
Staphylococcus aureus **2**	≤ 2	-	> 2
Koaguláza-negativní stafylokoky **2**	≤ 0,25		> 0,25
Enterococcus**1**	≤ 4	8	> 8
Streptococcus A, B, C, G**5**	≤ 0,25	-	> 0,25
Streptococcus pneumoniae**3**	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae**1,4**	-	-	> 8
Gramnegativní anaeroby**1**	≤ 4	8	> 8
Grampozitivní anaeroby**1**	≤ 4	8	> 8
Druhové nespecifické hodnoty **1**	≤ 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 pro koncentrace oxacilinu.
3 Hraniční hodnoty v tabulce jsou založeny na limitních hraničních hodnotách ampicilinu.
4 Hraniční hodnota rezistence R>8 mg/l zajišťuje, že všechny izoláty s mechanismy rezistence jsou hlášeny jako rezistentní.
5 Hraniční hodnoty v tabulce jsou založeny na hraničních hodnotách benzylpenicilinu.

Prevalence rezistence se u zvolených druhů může lišit geograficky a v čase, přičemž je žádoucí znát lokální

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 meticilin) £ Koaguláza-negativní stafylokoky (citlivé na meticilin) *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae*1 *Streptococcus pyogenes* a další beta-hemolytické streptokoky Skupina *Streptococcus viridans* Aerobní gramnegativní mikroorganismy *Capnocytophaga* spp. *Eikenella corrodens* *Haemophilus influenzae*2 *Moraxella catarrhalis* *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*
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 *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*
$ Přirozená střední citlivost za nepřítomnosti získaného mechanismu rezistence. £ Všechny mehicilin-rezistentní stafylokoky jsou rezistentní na kombinaci amoxicilin/kyselina klavulanová 1 K léčbě infekcí způsobených bakterií *Streptococcus pneumoniae* rezistentních na penicilin nemá být použita tato kombinace amoxicilinu/kyseliny klavulanové (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

Amoxicilin a kyselina klavulanová jsou při fyziologickém pH ve vodném roztoku plně disociovány. Obě složky se při perorálním podání rychle a dobře absorbují. Po perorálním podání jsou amoxicilin a kyselina klavulanová biologicky dostupné z přibližně 70 %. Plasmatické profily obou složek jsou podobné a čas do dosažení maximální plasmatické koncentrace (t_{max}) je v obou případech přibližně 1 hodina.

Výsledky farmakokinetické studie, kde byla kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová (875 mg/125 mg tablety, podávané dvakrát denně) podávána nalačno skupinám zdravých dobrovolníků, jsou uvedeny dále.

Průměrná hodnota (± SD) farmakokinetických parametrů					
Podaná (podané) aktivní látka (látky)	Dávka	C_{max}	t_{max} *	$AUC_{(0-24h)}$	$t_{1/2}$
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Amoxicilin					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 ±2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ±12,31	1,19 ± 0,21
Kyselina klavulanová					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 ±0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ±3,04	0,96 ±0,12
AMX – amoxicilin, CA – kyselina klavulanová * Medián (rozmezí)					

Sérové koncentrace amoxicilinu a kyseliny klavulanové dosahované při použití kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová jsou podobné koncentracím navozeným po perorálním podání ekvivalentních dávek amoxicilinu nebo kyseliny klavulanové samotných.

Distribuce

Asi 25 % celkové plasmatické kyseliny klavulanové a 18 % celkového plasmatického amoxicilinu se váže na protein. Zdánlivý distribuční objem je okolo 0,3 až 0,4 l/kg pro amoxicilin a přibližně 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).

Bylo prokázáno, že jak amoxicilin, tak kyselina klavulanová prostupují placentální bariérou (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 a ve formě kysličníku uhličitého vylučovaného plicní ventilací.

Eliminace
Hlavní cestou eliminace amoxicilinu je vylučování ledvinami, zatímco pro kyselinu klavulanovou je to jak renálními, tak nerenálními mechanismy.

Kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová má u zdravých subjektů průměrný poločas eliminace přibližně jednu hodinu a průměrnou celkovou clearance přibližně 25 l/h. Po podání jediné tablety kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová 250 mg/125 mg nebo 500 mg/125 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.

Pohlaví
Po perorálním podání kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová zdravým mužům a ženám nemělo pohlaví žádný významný vliv na farmakokinetiku ani amoxicilinu, ani kyseliny klavulanové.

Porucha funkce ledvin
Celková sérová clearance kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová se přímo úměrně snižuje s poklesem renálních funkcí. Snížení clearance léčiva je výraznější u amoxicilinu než u kyseliny klavulanové, protože ledvinami se vylučuje ve větší míře amoxicilin. Dávkování při poruše funkce ledvin tedy musí být takové, aby se zabránilo nevhodné akumulaci amoxicilinu a přitom byly udrženy 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 monitorovat jaterní funkce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti
Neklinické údaje založené na bezpečnostní farmakologii, studiích genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro lidi.

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

Studie karcinogenity nebyly s kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová ani s jejími složkami provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek
Jádro tablety: koloidní bezvodý oxid křemičitý, krospovidon, magnesium-stearát, mikrokrystalická celulosa, mastek, povidon
Potahová vrstva tablety: hypromelosa, ethylcelulosa, triethylcitrát, cetylalkohol, natrium-lauryl-sulfát, oxid titaničitý (E171), mastek.

6.2 Inkompatibility
Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti
2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání
Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení
Blistry (Al/Al) v krabičkách po 14 potahovaných tabletách (2x7).
Blistry (Al/Al) v krabičkách po 21 potahovaných tabletách (3x7).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Upozornění:
V členské zemi EHP, ze které je tento přípravek dovážen (Rumunsko), je přípravek registrován pod názvem Amoksiklav 875 mg/125 mg. Tento název je uveden na blistru.

Text na blistru je v rumunštině. Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním
Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

SOUBĚŽNÝ DOVOZCE
RONCOR s.r.o., č.p. 271, 251 01 Čestlice, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/496/00-C/PI/001/16

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 7. 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 29. 6. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 4. 2025