

SOURH ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla 1 000 mg/200 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje amoxicillinum 1 000 mg (jako amoxicillinum natricum) a acidum clavulanicum 200 mg (jako kalii clavulanas).

Jedna injekční lahvička obsahuje 62,9 mg (2,7 mmol) sodíku a 39,1 mg (1 mmol) draslíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.
Bílý nebo téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých, dospívajících a dětí (viz body 4.2, 4.4 and 5.1):

- závažné infekce ucha, nosu a krku (např. mastoiditida, peritonzilární infekce, epiglotitida a sinusitida, pokud jsou doprovázeny závažnými systémovými známkami a příznaky),
- akutní exacerbace chronické bronchitidy (vhodným způsobem diagnostikované),
- komunitní pneumonie,
- cystitida,
- pyelonefritida,
- infekce kůže a měkkých tkání, zejména celulitida, pokousání zvířaty, závažný dentální absces se šířící se flegmonou,
- infekce kostí a kloubů, zejména osteomyelitida,
- nitrobršíšní infekce,
- infekce ženských pohlavních orgánů.

Profylaxe infekcí spojených s velkými chirurgickými výkony u dospělých, jako jsou výkony zahrnující:

- gastrointestinální trakt,
- pánevní dutinu,
- hlavu a krk,
- žlučové cesty.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné 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 tohoto přípravku 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 forem přípravků s amoxicilinem/kyselinou klavulanovou (např. přípravků s vyšším obsahem amoxicilinu a/nebo s rozdílným poměrem amoxicilinu a kyseliny klavulanové) (viz body 4.4 a 5.1).

Přípravek Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla 1 000 mg/200 mg obsahuje celkovou denní dávku 3 000 mg amoxicilinu a 600 mg kyseliny klavulanové, pokud se podává podle následujících doporučení. Pokud je nutná vyšší denní dávka amoxicilinu, doporučuje se zvolit alternativní intravenózní formulaci amoxicilinu/kyseliny klavulanové, aby se předešlo podávání 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).

Je třeba vzít v úvahu místní pokyny pro vhodnou frekvenci dávkování amoxicilinu/kyseliny klavulanové.

Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností ≥ 40 kg

K léčbě infekcí uvedených v bodě 4.1: 1 000 mg/200 mg každých 8 hodin.

K chirurgické profylaxi	U výkonů trvajících méně než 1 hodinu je doporučená dávka přípravku Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla 1 000 mg/200 mg až 2 000 mg/200 mg podávaná při uvedení do anestezie (dávky 2 000 mg/200 mg lze dosáhnout použitím alternativní intravenózní formulace amoxicilinu/kyseliny klavulanové). U výkonů trvajících déle než 1 hodinu je doporučená dávka přípravku Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla 1 000 mg/200 mg až 2 000 mg/200 mg podávaná při úvodu do anestezie, je možné podat až 3 dávky 1 000 mg/200 mg během 24 hodin. Jasně klinické známky infekce při operaci vyžadují běžnou pooperační intravenózní nebo perorální léčbu.
-------------------------	--

Děti s tělesnou hmotností < 40 kg

Doporučené dávky:

- Děti ve věku 3 měsíce a starší: 25 mg/5 mg/kg každých 8 hodin.
- Děti mladší 3 měsíců nebo s tělesnou hmotností méně než 4 kg: 25 mg/5 mg/kg podávaných každých 12 hodin.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování vychází z maximální doporučené dávky amoxicilinu.

U pacientů s clearance kreatininu (Cr_{Cl}) více než 30 ml/min není úprava dávky nutná.

Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností ≥ 40 kg

Cr_{Cl} : 10–30 ml/min	Počáteční dávka 1 000 mg/200 mg a následně 500 mg/100 mg dvakrát denně.
$Cr_{Cl} < 10$ ml/min	Počáteční dávka 1 000 mg/200 mg a následně 500 mg/100 mg podávaných každých 24 hodin.
Hemodialýza	Počáteční dávka 1 000 mg/200 mg a následně 500 mg/100 mg každých 24 hodin, plus dávka 500 mg/100 mg na konci dialýzy (protože sérové koncentrace amoxicilinu i kyseliny klavulanové jsou sníženy).

Děti s tělesnou hmotností < 40 kg

Cr_{Cl} : 10–30 ml/min	25 mg/5 mg/kg podávaných každých 12 hodin.
$Cr_{Cl} < 10$ ml/min	25 mg/5 mg/kg podávaných každých 24 hodin.
Hemodialýza	25 mg/5 mg/kg podávaných každých 24 hodin, plus dávka 12,5 mg/2,5 mg/kg na konci dialýzy (protože sérové koncentrace amoxicilinu i kyseliny klavulanové jsou sníženy).

Porucha funkce ledvin

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

Způsob podání

Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla je určen pro intravenózní podání.

Přípravek Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla lze podávat buď pomalou intravenózní injekcí po dobu 3 až 4 minut přímo do žíly nebo kapací infuzí nebo infuzí po dobu 30 až 40 minut. Přípravek Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla není vhodný pro intramuskulární podání.

Dětem mladším než 3 měsíce má být tento přípravek podáván pouze infuzí.

Léčba přípravkem Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla může být zahájena intravenózním podáním přípravku a ukončena podáním vhodné perorální lékové formy podle individuálních dispozic konkrétního pacienta.

Pokyny pro rekonstituci a ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na peniciliny.

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 přípravkem Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla je nutné získat podrobnou anamnézu zejména s ohledem na předchozí hypersenzitivní reakce na penicilinová, cefalosporinová 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 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.

Přípravek Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla není 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. Tento typ přípravku nemá být používán 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).

Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla nemá být podáván pacientům s podezřením na infekční mononukleózu, neboť po léčbě amoxicilinem byla u těchto pacientů pozorována morbiliformní vyrážka.

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 Olikla a další podávání amoxicilinu je kontraindikováno.

U pacientů s poruchou funkce jater mají být přípravky s obsahem amoxicilinu/kyseliny klavulanové používány s opatrností (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 ukončení léčby. Obvykle bývají reverzibilní. Jaterní příhody mohou být

závažné a ve velmi vzácných případech byla hlášena i úmrtí. K tomu docházelo téměř vždy u pacientů se současným základním 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 včetně amoxicilinu 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 ukončení léčby 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 poruchy funkce ledvin (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 Olikla může zapříčinit nespecifickou vazbu IgG a albuminu na membránu erytrocytů vedoucí k falešné pozitivitě Coombsova testu.

Byly hlášeny případy pozitivit testů za použití Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testů u pacientů léčených amoxicilinem/kyselinou klavulanovou, přičemž následně bylo zjištěno, že tito pacienti neměli infekci způsobenou kmenem *Aspergillus*. Byly hlášeny zkřížené reakce mezi non-aspergilovými polysacharidy a polyfuranózami a Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testem. Z tohoto důvodu je třeba pozitivní výsledky těchto testů u pacientů léčených amoxicilinem/kyselinou klavulanovou posuzovat s opatrností a je třeba je potvrdit dalšími diagnostickými metodami.

Tento léčivý přípravek obsahuje 62,9 mg (2,7 mmol) sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 3,2 % doporučeného maximálního denního příjmu potravy podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Je nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 39,1 mg (1 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 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 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 perorálním amoxicilinem v kombinaci s kyselinou klavulanovou hlášen přibližně 50% pokles koncentrace aktivního metabolitu kyseliny mykofenolové (MPA) před další dávkou. Změna koncentrace před podáním další dávky nemusí přesně odrážet změny v celkové expozici MPA. Změna dávkování mofetil-mykofenolátu obvykle není 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 plodu 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 kojených dětí, 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 systémově-orgánové klasifikace MedDRA 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)

<u><i>Infekce a infestace</i></u>	
Kožní a slizniční kandidóza	Časté
Prerůstání necitlivých organismů	Není známo
<u><i>Poruchy krve a lymfatického systému</i></u>	
Reverzibilní leukopenie (včetně neutropenie)	Vzácné
Trombocytopenie	Vzácné
Reverzibilní agranulocytóza	Není známo
Hemolytická anémie	Není známo
Prodloužení krvácivosti a protrombinového času ¹	Není známo
<u><i>Poruchy imunitního systému</i></u> ¹⁰	
Angioneurotický edém	Není známo
Anafylaxe	Není známo
Syndrom podobný sérové nemoci	Není známo
Hypersenzitivní vaskulitida	Není známo
<u><i>Poruchy nervového systému</i></u>	
Závratě	Méně časté
Bolest hlavy	Méně časté
Křeče ²	Není známo
Aseptická meningitida	Není známo
<u><i>Srdeční poruchy</i></u>	
Kounisův syndrom	Není známo
<u><i>Cévní poruchy</i></u>	
Tromboflebitida ³	Vzácné
<u><i>Gastrointestinální poruchy</i></u>	
Průjem	Časté
Nauzea	Méně časté
Zvracení	Méně časté
Poruchy trávení	Méně časté
Kolitida spojená s léčbou antibiotiky ⁴	Není známo
Akutní pankreatitida	Není známo
Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky	Není známo
<u><i>Poruchy jater a žlučových cest</i></u>	
Zvýšení hladin AST a/nebo ALT ⁵	Méně časté

Hepatitida ⁶	Není známo
Cholestatická žloutenka ⁶	Není známo
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně⁷</u>	
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
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>	
Intersticiální nefritida	Není známo
Krystalurie (včetně akutního poškození ledvin) ⁸	Není známo
¹ Viz bod 4.4 ² Viz bod 4.4 ³ V místě aplikace injekce ⁴ Včetně pseudomembranózní kolitidy a hemoragické kolitidy (viz bod 4.4) ⁵ U pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky bylo zaznamenáno mírné zvýšení AST a/nebo ALT, význam tohoto nálezu však není znám. ⁶ Tyto nežádoucí účinky byly zaznamenány u dalších penicilinů a cefalosporinů (viz bod 4.4). ⁷ Dojde-li k výskytu hypersenzitivní kožní reakce, musí se léčba přerušit (viz bod 4.4). ⁸ Viz bod 4.9 ⁹ Viz bod 4.4 ¹⁰ 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: 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 přípravku se mohou objevit křeče.

Byly hlášeny případy vzniku sraženin v močovém katétu, zejména po intravenózním podání vysokých dávek. U pacientů se zavedeným močovým katétre 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-laktamáz; 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-laktamáz produkovaných 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, čímž zabraňuje inaktivaci amoxicilinu. Samotná kyselina klavulanová nevykazuje klinicky využitelný antibakteriální účinek.

Vztah FK/FD

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

Mechanismy rezistence

Dvěma hlavními mechanismy rezistence amoxicilinu/kyseliny klavulanové 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 bakteriální rezistenci nebo se na ní podílet, zejména u gramnegativních bakterií.

Hraniční koncentrace

Hraniční koncentrace MIC pro amoxicilin/kyselinu klavulanovou je určena Evropským výborem pro stanovení antimikrobiální účinnosti (EUCAST).

Patogen	Hraniční koncentrace (μg/ml)		
	Citlivé	Středně citlivé	Rezistentní

<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koaguláza-negativní stafylokoky ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1–2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegativní anaeroby ¹	≤ 4	8	> 8
Grampozitivní anaeroby ¹	≤ 4	8	> 8
Hraniční hodnoty druhově nespecifické ¹	≤ 2	4-8	> 8
¹ Uváděné hladiny se týkají koncentrací amoxicilinu. Pro účely testování citlivosti se používají fixní koncentrace kyseliny klavulanové 2 mg/l. ² Hraniční hodnoty uvedené v tabulce jsou koncentrace oxacilinu. ³ Hraniční hodnoty uvedené v tabulce vycházejí z hraničních koncentrací ampicilinu. ⁴ Hraniční koncentrace rezistence R > 8 mg/l zajišťuje, že všechny izoláty s mechanismy rezistence jsou hlášeny jako rezistentní. ⁵ Hraniční hodnoty uvedené v tabulce vycházejí z hraničních koncentrací benzylpenicilinu.			

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.

<u>Obvykle citlivé druhy</u>
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin) [£]
Koaguláza-negativní stafylokoky (citlivé na meticilin)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> a další beta-hemolytické streptokoky
Skupina <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u>
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> [§]
<i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobní mikroorganismy</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i>
<i>nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.

Druhy, u kterých může být získaná rezistence problémem
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecium</i> [§]
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Přirozeně rezistentní organismy
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Další mikroorganismy</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[§] Přirozená střední citlivost v nepřítomnosti získaných mechanismů rezistence. [£] Všechny stafylokoky rezistentní na meticilin jsou rezistentní na amoxicilin/kyselinu klavulanovou. ¹ Infekce způsobené bakterií <i>Streptococcus pneumoniae</i> rezistentní na penicilin nemají být léčeny touto kombinací amoxicilinu/kyseliny klavulanové (viz body 4.2 a 4.4). ² V některých zemích EU byly hlášeny kmeny se sníženou citlivostí, a to s frekvencí vyšší než 10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Výsledky farmakokinetické studie, kdy byla zdravým dobrovolníkům podávána kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová v dávkách 500 mg/100 mg nebo 1000 mg/200 mg ve formě bolusové intravenózní injekce, jsou shrnuty v následující tabulce.

Průměrné (±SD) hodnoty farmakokinetických parametrů	
<i>Bolus intravenózní injekce</i>	
Podaná dávka	Amoxicilin

	Dávka	Průměrná maximální sérová koncentrac e (µg/ml)	t _{1/2} (h)	AUC (h.mg/l)	Množství nalezené v moči (%, 0 až 6 h)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1 000 mg/200 mg	1 000 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 1 000 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).

Amoxicilin i 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.

Kombinace amoxicilin/kyselina klavulanová má u zdravých osob průměrný eliminační poločas přibližně jednu hodinu a průměrnou celkovou clearance přibližně 25 l/h. 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 500/100 mg nebo 1 000/200 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 neprodukuje renální vylučování kyseliny klavulanové (viz bod 4.5).

Věk

Eliminační poločas amoxicilinu je u dětí ve věku přibližně od 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 se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Přípravek Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla se nesmí mísit s krevními produkty, s jinými bílkovinnými tekutinami, jako jsou proteinové hydrolyzáty, nebo s intravenózními lipidovými emulzemi. Pokud je předepsán současně s aminoglykosidem, nesmí se antibiotika mísit v injekční stříkačce, ve vaku na intravenózní tekutiny nebo v dávkovacím setu, protože za těchto podmínek dochází ke ztrátě aktivity aminoglykosidu.

Roztoky přípravku Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla se nemají mísit s infuzemi obsahujícími glukózu, dextran nebo hydrogenuhličitan sodný.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek v lahvičce: 3 roky

Stabilita připraveného roztoku:

Rekonstituovaný roztok přípravku Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla je stabilní po dobu 20 minut, pokud se uchovává při pokojové teplotě (25 °C) s následujícím rozpouštědlem: sterilní voda pro injekci.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a běžně nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Naředěný roztok přípravku Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla je stabilní po dobu 3 hodin, pokud se uchovává při pokojové teplotě (25 °C) a 6 hodin, pokud se uchovává v chladničce (2 °C – 8 °C) s následujícími rozpouštědly: 0,9% roztokem chloridu sodného pro injekci a sterilní vodou pro injekci.

Naředěný roztok přípravku Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla je stabilní 2 hodiny, pokud se uchovává při pokojové teplotě (25 °C) s následujícími rozpouštědly: Ringerovým laktátovým roztokem (Hartmann), Ringerovým roztokem a 0,3% roztokem chloridu draselného a 0,9% roztokem chloridu sodného.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20ml injekční lahvička z bezbarvého skla třídy II opatřená červenou chlorbutylovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem s fialovým polypropylenovým víčkem.

Balení po 1, 5, 10, 20, 50 nebo 100 lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze na jedno použití. Nepoužitý roztok zlikvidujte.

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

Příprava roztoku pro intravenózní injekci

Běžným rozpouštědlem je voda pro injekci. Přípravek Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla 1 000 mg/200 mg se rozpustí ve 20 ml rozpouštědla. Tím se získá přibližně 20,9 ml roztoku pro jednodávkové použití. Během rekonstituce se může, ale nemusí objevit přechodné růžové zabarvení. Rekonstituované roztoky jsou obvykle bezbarvé až žluté barvy.

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

Příprava roztoků pro intravenózní infuzi

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

Přípravek Amoxicillin/Clavulanic Acid Olikla má být rekonstituován tak, jak je popsáno výše pro injekční podání. Rekonstituovaný roztok musí být bez prodlení přidán do 100 ml infuzní tekutiny pomocí minivaku nebo in-line byrety.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o., Náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/001/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 12. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 4. 2023