

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Augmentin DUO s príchuťou miešaného ovocia
400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml prášok na perorálnu suspenziu

V národných verziách SPC môže byť sila vyjadrená inak, aby vystihovala národné definície zavedené v klinickej praxi.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml perorálnej suspenzie amoxicilín trihydrát, čo zodpovedá 80 mg amoxicilínu a káliumklavulanát, čo zodpovedá 11,4 mg kyseliny klavulánovej.

Pomocné látky so známym účinkom:

Obsahuje 2,5 mg aspartámu (E951) v 1 ml.

Obsahuje maltodextrín (glukózu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu.

Biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Augmentin je indikovaný dospelým a deťom na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1):

- Akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná)
- Akútny zápal stredného ucha
- Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovaná)
- V komunite získaná pneumónia
- Cystitída
- Pyelonefritída
- Infekcie kože a mäkkých tkanív, najmä celulitída, pohryznutie zvierat'om, závažný dentálny absces so šíriacou sa celulitídou
- Infekcie kostí a kĺbov, najmä osteomyelitída.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávky sú všade vyjadrené pomerom obsahu amoxicilínu/kyseliny klavulánovej, okrem prípadov, v ktorých sú dávky vyjadrené na základe obsahu jednotlivkej zložky.

Dávka Augmentinu, ktorá sa zvolí na liečbu individuálnej infekcie, musí zohľadňovať:

- Predpokladané patogény a ich pravdepodobnú citlivosť na antibakteriálne látky (pozri časť 4.4)
- Závažnosť infekcie a miesto infekcie
- Vek, telesnú hmotnosť a funkciu obličiek pacienta, ako je uvedené nižšie.

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

Pre deti vážiace < 40 kg poskytuje táto lieková forma Augmentinu maximálnu dennú dávku 1 000 – 2 800 mg amoxicilínu/143 – 400 mg kyseliny klavulánovej, keď sa podáva tak, ako je odporúčané nižšie. Ak sa usúdi, že je potrebná vyššia denná dávka amoxicilínu, odporúča sa zvoliť inú formu Augmentinu, aby sa predišlo podávaniu zbytočne vysokých denných dávok kyseliny klavulánovej (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dĺžka liečby sa má určiť podľa odpovede pacienta. Niektoré infekcie (napr. osteomyelitída) vyžadujú dlhodobejšiu liečbu. Liečba nemá presiahnuť 14 dní bez vyšetrenia stavu pacienta (údaje o dlhodobej liečbe, pozri časť 4.4).

Dospelí a deti vážiace ≥ 40 kg sa majú liečiť Augmentinom so zložením určeným pre dospelých.

Deti vážiace < 40 kg

- 25 mg/3,6 mg/kg/deň až 45 mg/6,4 mg/kg/deň, ktoré sa podávajú rozdelené do dvoch dávok,
- pri niektorých infekciách (akými sú zápal stredného ucha, sinusitída a infekcie dolných dýchacích ciest) sa môže zvážiť použitie až 70 mg/10 mg/kg/deň, ktoré sa podávajú rozdelené do dvoch dávok.

Deti môžu byť liečené Augmentinom vo forme tabliet, suspenzií alebo pediatrických vreciek. Deti vo veku 6 rokov a mladšie sa majú prednostne liečiť Augmentinom vo forme suspenzie alebo pediatrických vreciek.

K dispozícii nie sú klinické údaje o liekových formách Augmentinu s pomerom liečiv 7:1 týkajúce sa dávok vyšších než 45 mg/6,4 mg na kg denne u detí vo veku menej ako 2 roky.

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o liekových formách Augmentinu s pomerom liečiv 7:1 pre pacientov vo veku menej ako 2 mesiace. Preto nie je možné odporučiť dávkovanie pre túto skupinu populácie.

Starší ľudia

Nie je nevyhnutná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

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

U pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) pod 30 ml/min sa použitie foriem Augmentinu s pomerom amoxicilínu a kyseliny klavulánovej 7:1 neodporúča, keďže nie sú k dispozícii žiadne odporúčania pre úpravy dávky.

Porucha funkcie pečene

Dávku podávajte opatrne a v pravidelných intervaloch sledujte funkciu pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

Spôsob podávania

Augmentin je určený na perorálne použitie.

Liek podávajte na začiatku jedla, aby sa minimalizovala možná gastrointestinálna intolerancia a optimalizovala absorpcia amoxicilínu/kyseliny klavulánovej.

Liečba sa môže začať parenterálne v súlade s SPC pre intravenóznou liekovú formu a pokračovať perorálnou liekovou formou.

Fľašou pretrepte tak, aby bol prášok voľne sypký, potom pridajte vodu podľa pokynov, fľašu prevráťte a pretrepte.

Fľašou pretrepte pred podaním každej dávky (pozri časť 6.6).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

Závažné, okamžité reakcie z precitlivosti (napr. anafylaxia) na iné betalaktámové liečivo v anamnéze (napr. cefalosporín, karbapeném alebo monobaktám).

Žltacka/porucha funkcie pečene vyvolanej amoxicilínom/kyselinou klavulánovou v anamnéze (pozri časť 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa má zostaviť podrobná anamnéza týkajúca sa predchádzajúcich reakcií z precitlivosti na penicilíny, cefalosporíny alebo iné betalaktámové liečivá (pozri časti 4.3 a 4.8).

U pacientov liečených penicilínmi sa hlásili závažné a ojedinele smrteľné reakcie z precitlivosti (vrátane anafylaktoidných a závažných kožných nežiaducich reakcií). Tieto reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u jedincov s precitlivosťou na penicilín v anamnéze a u atopických jedincov. Ak sa vyskytne alergická reakcia, musí sa liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou ukončiť a začať vhodná alternatívna liečba.

V prípade, že sa preukáže, že infekcia je vyvolaná mikroorganizmom (mikroorganizmami) citlivým (citlivými) na amoxicilín, má sa uvažovať o prechode z liečby amoxicilínom/kyselinou klavulánovou na liečbu amoxicilínom, a to v súlade s oficiálnym usmernením.

Táto forma Augmentinu nie je vhodná na použitie, keď existuje vysoké riziko, že predpokladané patogény majú rezistenciu na betalaktámové liečivá, ktorá nie je sprostredkovaná betalaktamázami citlivými na inhibíciu kyselinou klavulánovou. Táto forma lieku sa nemá používať na liečbu *S. pneumoniae* rezistentného na penicilín.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, alebo u tých, ktorí sú liečení vysokými dávkami, sa môžu vyskytnúť kŕče (pozri časť 4.8).

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa nemajú podávať pri podozrení na infekčnú mononukleózu, keďže v súvislosti s týmto stavom sa po podaní amoxicilínu vyskytla morbiliformná vyrážka.

Súbežné podávanie alopurinolu počas liečby amoxicilínom môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku alergických kožných reakcií.

Dlhodobé podávanie môže ojedinele viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov.

Generalizovaný erytém sprevádzaný horúčkou a spojený s výskytom pustúl, ktorý sa vyskytne na začiatku liečby, môže byť príznakom akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.8). Táto reakcia vyžaduje ukončenie liečby Augmentinom a je kontraindikáciou akéhokoľvek následného podania amoxicilínu.

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

Účinky na pečeň sa hlásili predovšetkým u mužov a starších pacientov a môžu súvisieť s dlhodobou liečbou. Tieto nežiaduce účinky sa veľmi zriedkavo hlásili u detí. U všetkých skupín pacientov sa prejavy a príznaky zvyčajne vyskytnú počas liečby alebo krátko po liečbe, ale v niektorých prípadoch sa môžu objaviť až niekoľko týždňov po skončení liečby. Tieto nežiaduce účinky sú zvyčajne reverzibilné. Účinky na pečeň môžu byť závažné a v extrémne zriedkavých prípadoch mali za následok úmrtie. Prípady úmrtia sa takmer vždy vyskytovali u pacientov so závažným základným ochorením alebo u pacientov súbežne užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že môžu mať nežiaduce účinky na pečeň (pozri časť 4.8).

Kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík sa hlásila takmer pri všetkých antibakteriálnych látkach vrátane amoxicilínu a jej závažnosť sa pohybuje od miernej až po život ohrozujúcu (pozri časť 4.8). Preto je dôležité vziať túto diagnózu do úvahy u pacientov, ktorí trpia hnačkou počas podávania akýchkoľvek antibiotík alebo bezprostredne po ich vysadení. Ak sa vyskytne kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík, musí sa liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou ihneď ukončiť, vyhľadať pomoc lekára a začať vhodná liečba. V takomto prípade je podávanie antiperistaltických liekov kontraindikované.

Počas dlhodobej liečby sa odporúča pravidelné vyhodnocovanie funkcií orgánových systémov, vrátane funkcie obličiek, pečene a krvotvorby.

U pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa zriedkavo hlásilo predĺženie protrombínového času. Pri súbežnom predpísaní antikoagulancií sa má vykonávať náležité monitorovanie. Môže byť nutná úprava dávky perorálnych antikoagulancií na udržanie požadovaného stupňa antikoagulácie (pozri časti 4.5 a 4.8).

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

U pacientov so zníženým výdajom moču sa veľmi zriedkavo pozorovala kryštalúria, predovšetkým pri parenterálnej liečbe. Počas podávania vysokých dávok amoxicilínu treba udržiavať dostatočný príjem tekutín a výdaj moču, aby sa znížila možnosť vzniku kryštalúrie vyvolanej amoxicilínom. U pacientov, ktorí majú v močovom mechúre zavedený katéter, sa má pravidelne kontrolovať jeho priechodnosť (pozri časť 4.9).

Počas liečby amoxicilínom sa majú vždy použiť enzymatické metódy s glukózooxidázou, keď sa robia testy na prítomnosť glukózy v moči, pretože pri použití neenzymatických metód sa môžu vyskytnúť falošne pozitívne výsledky.

Prítomnosť kyseliny klavulánovej v Augmentine môže spôsobiť nešpecifickú väzbu IgG a albumínu na membrány erytrocytov, čo vedie k falošne pozitívnemu výsledku Coombsovho testu.

U pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou boli hlásené pozitívne výsledky testu pri použití testu Platelia *Aspergillus* EIA od spoločnosti Bio-Rad Laboratories, pričom následne sa zistilo, že títo pacienti infekciu vyvolanú *Aspergillus* nemajú. Hlásené boli skrížené reakcie medzi polysacharidmi a polyfuránmi neaspergilového pôvodu a testom Platelia *Aspergillus* EIA od spoločnosti Bio-Rad Laboratories. Preto sa musia pozitívne výsledky testu u pacientov liečených

amoxicilínom/kyselinou klavulánovou interpretovať opatrne a potvrdiť inými diagnostickými metódami.

Augmentin 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml prášok na perorálnu suspenziu obsahuje 2,5 mg aspartámu (E951) v jednom ml, ktorý je zdrojom fenylalanínu. U pacientov s fenylketonúriou sa má tento liek používať opatrne.

Tento liek obsahuje maltodextrín (glukózu). Pacienti so zriedkavou glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulanciá

Perorálne antikoagulanciá a penicilínové antibiotiká sa v praxi používajú v značnej miere, pričom sa medzi nimi nehlásila interakcia. V literatúre sa však uvádzajú prípady zvýšeného medzinárodného normalizovaného pomeru u pacientov s udržiavacou liečbou acenokumarolom alebo warfarínom, a ktorým sa zároveň nasadila liečba amoxicilínom. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, pri podávaní alebo vysadení amoxicilínu sa má starostlivo sledovať protrombínový čas alebo medzinárodný normalizovaný pomer. Navyše môže byť nutná úprava dávky perorálnych antikoagulancií (pozri časti 4.4 a 4.8).

Metotrexát

Penicilíny môžu znížiť vylučovanie metotrexátu, a tým vyvolať potenciálne zvýšenie jeho toxicity.

Probenecid

Súbežné použitie probenecidu sa neodporúča. Probenecid znižuje renálnu tubulárnu sekréciu amoxicilínu. Súbežné použitie probenecidu môže viesť k zvýšeným a dlhodobejším krvným hladinám amoxicilínu, nie však kyseliny klavulánovej.

Mofetilmykofenolát

U pacientov liečených mofetilmykofenolátom bolo po začatí podávania amoxicilínu v perorálnej forme plus kyseliny klavulánovej hlásené približne 50 % zníženie koncentrácie aktívneho metabolitu, kyseliny mykofenolovej (MPA), nameranej pred podaním ďalšej dávky. Zmena koncentrácie pred podaním ďalšej dávky nemusí presne zobrazovať zmeny v celkovej expozícii MPA. Preto za normálnych okolností nie je potrebná zmena dávky mofetilmykofenolátu, pokiaľ nie sú prítomné klinické známky dysfunkcie štetu. Počas kombinovanej liečby a krátko po skončení antibiotickej liečby je však potrebné vykonávať starostlivé klinické monitorovanie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Obmedzené údaje o použití amoxicilínu/kyseliny klavulánovej počas gravidity nepreukázali zvýšené riziko vrodených malformácií. V jednej štúdii u žien s predčasnou ruptúrou plodových obalov sa zistilo, že profylaktická liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou môže súvisieť so zvýšeným rizikom nekrotizujúcej enterokolitídy u novorodencov. Použitíu počas gravidity je potrebné sa vyhnúť, pokiaľ to lekár nepovažuje za nevyhnutné.

Dojčenie

Obe látky sa vylučujú do materského mlieka (nie je známe, či kyselina klavulánová má účinky na dojčené dieťa). V dôsledku toho sa u dojčeného dieťaťa môže vyskytnúť hnačka a mykotická infekcia slizníc, a preto sa dojčenie možno bude musieť prerušiť. Je potrebné vziať do úvahy možnosť senzibilizácie. Amoxicilín/kyselina klavulánová sa majú používať počas dojčenia až po zhodnotení prínosu/rizika ošetrojúcim lekárom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

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

Nižšie sú uvedené ADR získané z klinických štúdií a z hlásení po uvedení lieku Augmentin na trh a sú zoradené podľa tried orgánových systémov podľa MedDRA.

Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov sa použili nasledujúce výrazy.

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

<u>Infekcie a nákazy</u>	
Slizničná a kožná kandidóza	Časté
Premnoženie necitlivých mikroorganizmov	Neznáme
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>	
Reverzibilná leukopénia (vrátane neutropénie)	Zriedkavé
Trombocytopénia	Zriedkavé
Reverzibilná agranulocytóza	Neznáme
Hemolytická anémia	Neznáme
Predĺženie času krvácania a protrombínového času ¹	Neznáme
<u>Poruchy imunitného systému¹⁰</u>	
Angioneurotický edém	Neznáme
Anafylaxia	Neznáme
Syndróm podobný sérovej chorobe	Neznáme
Alergická vaskulitída	Neznáme
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Závrat	Menej časté
Bolesť hlavy	Menej časté
Reverzibilná hyperaktivita	Neznáme
Kŕče ²	Neznáme

Aseptická meningitída	Neznáme
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	
Hnačka	Časté
Nauzea ³	Časté
Vracanie	Časté
Poruchy trávenia	Menej časté
Kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík ⁴	Neznáme
Čierne sfarbenie jazyka, ktorý vyzerá ako ochlpený	Neznáme
Zafarbenie zubov ¹¹	Neznáme
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>	
Vzostup hladín AST a/alebo ALT ⁵	Menej časté
Hepatitída ⁶	Neznáme
Cholestatická žltacka ⁶	Neznáme
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva⁷</u>	
Kožná vyrážka	Menej časté
Pruritus	Menej časté
Urtikária	Menej časté
Multiformný erytém	Zriedkavé
Stevensov-Johnsonov syndróm	Neznáme
Toxická epidermálna nekrolýza	Neznáme
Bulózna exfoliatívna dermatitída	Neznáme
Akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP) ⁹	Neznáme
Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)	Neznáme
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>	
Intersticiálna nefritída	Neznáme
Kryštalúria ⁸	Neznáme
¹ Pozri časť 4.4 ² Pozri časť 4.4 ³ Nauzea je častejšie spojená s užívaním vyšších perorálnych dávok. Ak sa objavia gastrointestinálne reakcie, môže ich zmierniť užívanie amoxicilínu/kyseliny klavulanovej na začiatku jedla. ⁴ Vrátane pseudomembránovej kolitídy a hemoragickej kolitídy (pozri časť 4.4) ⁵ Stredne závažný vzostup hladín AST a/alebo ALT sa zaznamenal u pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami, ale význam týchto zistení nie je známy. ⁶ Tieto nežiaduce udalosti sa zaznamenali pri užívaní iných penicilínov a cefalosporínov (pozri časť 4.4). ⁷ Ak sa vyskytne alergická dermatitída, musí sa liečba ukončiť (pozri časť 4.4). ⁸ Pozri časť 4.9 ⁹ Pozri časť 4.4 ¹⁰ Pozri časti 4.3 a 4.4 ¹¹ Povrchové zafarbenie zubov sa veľmi zriedkavo hlásilo u detí. Dôkladná ústna hygiena môže pomôcť predísť zafarbeniu zubov, pretože čistenie zubnou kefkou ho zvyčajne odstráni.	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili

akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy predávkovania

Môžu sa objaviť gastrointestinálne príznaky a porucha rovnováhy tekutín a elektrolytov. Pozorovala sa kryštalúria vyvolaná amoxicilínom, ktorá v niektorých prípadoch viedla k zlyhaniu obličiek (pozri časť 4.4).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, alebo u tých, ktorí sú liečení vysokými dávkami, sa môžu vyskytnúť kŕče.

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

Liečba intoxikácie

Gastrointestinálne príznaky možno liečiť symptomaticky a zároveň treba dávať pozor na rovnováhu vody/elektrolytov.

Amoxicilín/kyselinu klavulánovú možno odstrániť z krvného obehu hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kombinácie penicilínov vrátane inhibítorov betalaktamáz;
ATC kód: J01CR02.

Mechanizmus účinku

Amoxicilín je polosyntetický penicilín (betalaktámové antibiotikum), ktorý inhibuje jeden alebo viaceré enzýmy (často označované ako penicilín viažuce proteíny, PBP) biosynthetickej dráhy bakteriálneho peptidoglykánu, ktorý je integrálnou štrukturálnou zložkou bakteriálnej bunkovej steny. Inhibícia syntézy peptidoglykánu vedie k oslabeniu bunkovej steny, po ktorom zvyčajne dochádza k lýze a smrti bunky.

Amoxicilín je náchylný na rozklad betalaktamázami produkovanými rezistentnými baktériami, a preto spektrum účinnosti samotného amoxicilínu nezahŕňa mikroorganizmy, ktoré produkujú tieto enzýmy.

Kyselina klavulánová je betalaktám, ktorý je štrukturálne príbuzný penicilínom. Inaktivuje niektoré betalaktamázové enzýmy, a tým zabraňuje inaktivácii amoxicilínu. Kyselina klavulánová sama o sebe nevykazuje klinicky prospešný antibakteriálny účinok.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Čas, počas ktorého je hladina amoxicilínu nad minimálnou inhibičnou koncentráciou ($T > MIC$) sa považuje za hlavný determinant účinnosti amoxicilínu.

Mechanizmus rezistencie

Dva hlavné mechanizmy rezistencie na amoxicilín/kyselinu klavulánovú sú:

- Inaktivácia tými bakteriálnymi betalaktamázami, ktoré sami o sebe nie sú inhibované kyselinou klavulánovou, vrátane tých zo skupiny B, C a D.
- Zmena PBP, ktorá znižuje afinitu antibakteriálnej látky k cieľovému patogénu.

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

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty MIC amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sú určené Európskou komisiou pre stanovenie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Mikroorganizmus	Hraničné hodnoty citlivosti (mikrogram/ml)		
	Citlivé	Intermediárne citlivé	Rezistentné
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koaguláza negatívne stafylokoky ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterokokus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptokokus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1 – 2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegatívne anaeróby ¹	≤ 4	8	> 8
Grampozitívne anaeróby ¹	≤ 4	8	> 8
Hraničné hodnoty nezávislé od bakteriálnych druhov ¹	≤ 2	4 – 8	> 8

¹ Hlásené hodnoty sa týkajú koncentrácií amoxicilínu. Pre účely testovania citlivosti je koncentrácia kyseliny klavulánovej pevne stanovená na 2 mg/l.

² Hlásené hodnoty sa týkajú koncentrácií oxacilínu.

³ Hraničné hodnoty v tabuľke vychádzajú z hraničných hodnôt ampicilínu.

⁴ Hraničná hodnota rezistencie rovnajúca sa R > 8 mg/l zaisťuje, že všetky izoláty s mechanizmom rezistencie sú hlásené ako rezistentné.

⁵ Hraničné hodnoty v tabuľke vychádzajú z hraničných hodnôt benzylpenicilínu.

Prevalencia rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo meniť a je potrebné získať informácie o lokálnej rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. V prípade potreby sa má vyhľadať rada odborníka, keď je lokálna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť liečiva je minimálne pri niektorých typoch infekcie sporná.

<u>Obvykle citlivé druhy</u>
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín)£
Koaguláza negatívne stafylokoky (citlivé na meticilín)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> a iné betahemolytické streptokoky
skupina <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u>

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Amoxicilín a kyselina klavulánová sú pri fyziologickom pH plne rozpustné vo vodnom roztoku. Po perorálnom podaní sa obe zložky rýchlo a dobre absorbujú. Optimálna absorpcia amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sa dosiahne, keď sa liek užije na začiatku jedla. Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť amoxicilínu a kyseliny klavulánovej približne 70 %. Plazmatický

profil oboch zložiek je podobný a čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) je v oboch prípadoch približne jedna hodina.

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

Priemerné (\pm SD) hodnoty farmakokinetických parametrov					
Podané liečivo (liečivá)	Dávka	C_{max}	T_{max}^*	AUC _(0-24 h)	T 1/2
	(mg)	(mikrogram/ml)	(h)	(mikrogram.h/ml)	(h)
Amoxicilín					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,5 (1,0 – 2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Kyselina klavulanová					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0 – 2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
AMX - amoxicilín, CA - kyselina klavulánová					
* Medián (rozmedzie)					

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

Distribúcia

Asi 25 % z celkového množstva kyseliny klavulanovej v plazme a 18 % z celkového množstva amoxicilínu v plazme sa viaže na bielkoviny. Zdanlivý distribučný objem je asi 0,3 – 0,4 l/kg pri amoxicilíne a asi 0,2 l/kg pri kyseline klavulanovej.

Po intravenóznom podaní sa amoxicilín aj kyselina klavulanová zistili v žlčníku, brušnom tkanive, koži, tukovom a svalovom tkanive, v synoviálnej a peritoneálnej tekutine, v žlči a hnise. Amoxicilín sa v dostatočnej miere nedistribuuje do mozgovomiechovej tekutiny.

Štúdie na zvieratách nepreukázali ani pri jednej zo zložiek významné zadržiavanie ich metabolitov v tkanivách. Amoxicilín, ako väčšina penicilínov, je možné zistiť v materskom mlieku. V materskom mlieku môžu byť zistené aj stopové množstvá kyseliny klavulanovej (pozri časť 4.6).

Preukázalo sa, že amoxicilín aj kyselina klavulanová prechádzajú placentárnou bariérou (pozri časť 4.6).

Biotransformácia

Amoxicilín sa čiastočne vylučuje močom vo forme inaktívnej kyseliny penicilovej v množstve zodpovedajúcom 10 až 25 % úvodnej dávky. Kyselina klavulanová sa u človeka intenzívne metabolizuje a vylučuje sa močom a stolicou a vo forme oxidu uhličitého sa vylučuje pľúcnou ventiláciou.

Eliminácia

Amoxicilín sa vylučuje hlavne obličkami, zatiaľ čo kyselina klavulanová sa vylučuje obličkami i mimoobličkovou cestou.

U zdravých jedincov je priemerný eliminačný polčas amoxicilínu/kyseliny klavulánovej približne jedna hodina a priemerný celkový klírens je približne 25 l/h. Približne 60 až 70 % amoxicilínu a približne 40 až 65 % kyseliny klavulánovej sa vylúči v nezmenenej forme močom v priebehu prvých 6 h po podaní jednorazovej dávky Augmentinu 250 mg/125 mg alebo 500 mg/125 mg vo forme tabliet. Rôzne štúdie zistili, že v priebehu 24 hodín sa močom vylúči 50 až 85 % amoxicilínu a 27 až 60 % kyseliny klavulánovej. V prípade kyseliny klavulánovej sa najväčšie množstvo liečiva vylúči v priebehu prvých 2 hodín po podaní.

Súbežné podanie probenecidu spomaľuje vylučovanie amoxicilínu, ale nespomaľuje vylučovanie kyseliny klavulánovej obličkami (pozri časť 4.5).

Vek

Eliminačný polčas amoxicilínu u malých detí vo veku okolo 3 mesiacov až 2 rokov a u starších detí a dospelých je podobný. U veľmi malých detí (vrátane predčasne narodených novorodencov) v prvom týždni života nemá interval podávania prekročiť podávanie dvakrát denne, vzhľadom na nezrelosť renálnej cesty vylučovania. Keďže u starších pacientov existuje vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, dávka sa má zvoliť opatrne a môže byť užitočné sledovať funkciu obličiek.

Pohlavie

Po perorálnom podaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej zdravým mužom a ženám nemalo pohlavie významný vplyv na farmakokinetiku amoxicilínu ani kyseliny klavulánovej.

Porucha funkcie obličiek

Celkový sérový klírens amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sa znižuje úmerne so znižujúcou sa funkciou obličiek. Znížený klírens liečiva je výraznejší pri amoxicilíne než pri kyseline klavulánovej, nakoľko amoxicilín sa obličkami vylučuje vo vyššej miere. Pri poruche funkcie obličiek sa preto musia zvoliť také dávky, pri ktorých sa zabráni nadmernej kumulácii amoxicilínu, ale zároveň sa zachovávajú dostatočné hladiny kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Pacientom s poruchou funkcie pečene sa má liek podávať opatrne a v pravidelných intervaloch sa má sledovať funkcia pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej vykonané na psoch preukázali podráždenie žalúdka a vracanie a zafarbený jazyk.

Štúdie karcinogenity sa s kombináciou amoxicilín/kyselina klavulánová alebo s jej zložkami neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Aspartám (E951)
Koloidný bezvodý oxid kremičitý
Hypromelóza
Hydratovaný oxid kremičitý (silikagél)
Kyselina jantárová
Xantánová guma
Príchut' obyčajného sirupu v prášku (vrátane maltodextrínu)
Pomarančová príchut' č. 1 v prášku (vrátane maltodextrínu)
Pomarančová príchut' č. 2 v prášku (vrátane maltodextrínu)
Malinová príchut' v prášku (vrátane maltodextrínu)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Suchý prášok: 2 roky
Rekonštituovaná suspenzia: 7 dní
Rekonštituovaná suspenzia sa má uchovávať pri teplote 2 °C – 8 °C (ale neuchovávať v mraze) najviac 7 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z číreho skla o veľkosti 107 ml, 147 ml, 190 ml alebo 200 ml obsahujúce prášok na rekonštitúciu o objeme 35 ml, 70 ml alebo 140 ml s ochranným hliníkovým skrutkovacím uzáverom (ROPP) s vnútornou lakovanou a polyolefinovou vrstvou. Môžu sa dodávať s plastovým odmerným pohárikom, plastovou odmernou lyžicou alebo striekačkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred použitím skontrolujte, či je tesnenie uzáveru neporušené. Fľašou pretrepte tak, aby bol prášok voľne sypký. Pridajte objem vody (ako je uvedené nižšie). Fľašu prevráťte a dôkladne pretrepte.

<u>Sila</u>	<u>Objem vody, ktorý sa má pridať na rekonštitúciu (ml)</u>	<u>Konečný objem rekonštituovanej perorálnej suspenzie (ml)</u>
400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml	31	35
	62	70
	124	140

Pridavný text pre trhy, ktoré majú rysku na fľaši alebo na štítku fľaše:

Alebo naplňte fľašu vodou tesne pod rysku na fľaši alebo na štítku fľaše. Fľašu prevráťte a dôkladne pretrepte, potom dolejte vodu presne po rysku. Fľašu prevráťte a znovu dôkladne pretrepte.

Fľašou dôkladne pretrepte pred odobratím každej dávky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Galvaniho 7/A
821 04 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0375/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20.12.2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2018