

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Augmentin 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml prášek pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml, perorální suspenze po rekonstituci obsahuje: amoxicillinum trihydricum v množství odpovídajícím amoxicillinum 80 mg a kalii clavulanas v množství odpovídajícím acidum clavulanicum 11,4 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Obsahuje 2,5 mg aspartamu (E951) v 1 ml.
Obsahuje maltodextrin (glukózu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi
Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

- Akutní bakteriální sinusitida (vhodným způsobem diagnostikovaná);
- Akutní zánět středního ucha;
- Akutní exacerbace chronické bronchitidy (vhodným způsobem diagnostikovaná);
- Komunitní pneumonie;
- Cystitida;
- Pyelonefritida;
- Infekce kůže a měkkých tkání, zejména celulitida, pokousání zvířaty, závažný dentální absces se šířící se celulitidou;
- Infekce kostí a kloubů, zejména osteomyelitida.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Při určování dávky přípravku Augmentin k léčbě příslušné infekce v individuálním případě 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 formulací přípravku Augmentin (např. přípravků s vyšším obsahem amoxicilinu a/nebo s rozdílným poměrem amoxicilinu a kyseliny klavulanové). Viz body 4.4 a 5.1.

Při doporučeném dávkování uvedeném níže poskytuje tato formulace přípravku Augmentin při podávání dětem s tělesnou hmotností < 40 kg maximální denní dávku 1000-2800 mg amoxicilinu/143-400 mg kyseliny klavulanové. Pokud je třeba podat vyšší denní dávku amoxicilinu, doporučuje se použít jiný přípravek Augmentin a vyhnout se tak podání 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 doby léčby. Léčba nemá trvat déle než 14 dní bez dalšího přehodnocení (viz bod 4.4 zmiňující prodlouženou léčbu).

Dětem s tělesnou hmotností ≥ 40 kg má být přípravek Augmentin podáván v lékové formě určené pro dospělé.

Děti s tělesnou hmotností < 40 kg

- 25 mg/3,6 mg/kg/den až 45 mg/6,4 mg/kg/den užívané ve dvou oddělených dávkách;
- až 70 mg/10 mg/kg/den užívané ve dvou oddělených dávkách může být zváženo k léčbě některých infekcí (jako např. zánět středního ucha, sinusitida a infekce dolních cest dýchacích).

Děti mohou být léčeny přípravkem Augmentin ve formě tablet nebo suspenze. Dětem ve věku 6 let a mladším má být přípravek Augmentin podáván nejlépe ve formě suspenze.

Nejsou dostupné žádné údaje o dávkování přípravku Augmentin 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 léčivých látek 7:1 dětem mladším než 2 měsíce. Pro tuto věkovou skupinu tedy nelze určit doporučené dávkování.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

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

U pacientů s clearance kreatininu méně než 30 ml/min se podávání přípravku Augmentin s poměrem amoxicilinu a kyseliny klavulanové 7:1 nedoporučuje, protože nejsou k dispozici žádné údaje o doporučeném dávkování.

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

Augmentin je určen pro perorální podání.

Doporučuje se užívat přípravek na začátku jídla, aby se minimalizovala potenciální gastrointestinální nesnášenlivost a optimalizovala absorpce amoxicilinu/kyseliny klavulanové.

Léčba může být zahájena parenterálním podáváním dle SPC pro i.v. lékovou formu a dále je možno pokračovat v podávání perorálního přípravku.

Protřepejte, aby byl práškový obsah volně sypký, přidejte příslušný objem vody, obraťte dnem vzhůru a protřepejte.

Před odebráním každé dávky vždy protřepejte (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky, na peniciliny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná okamžitá hypersenzitivní reakce (např. anafylaxe) na další beta-laktamová antibiotika (např. cefalosporin, karbapenem nebo monobaktam).

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby přípravkem Augmentin 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).

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.

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.

Tuto formulaci přípravku Augmentin 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 Augmentin nemá být užíván k léčbě infekcí způsobených penicilin-rezistentním *S. pneumoniae*.

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

Augmentin 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 pomnožení 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 Augmentin a další podávání amoxicilinu je kontraindikováno.

U pacientů s poruchou funkce jater mají být přípravky s obsahem amoxicilinu/kyseliny klavulanové užívány 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 skončení léčby. Obvykle bývají reverzibilní. Jaterní příznaky mohou být závažné a ve velmi vzácných případech byla hlášena i úmrtí. K tomu docházelo téměř vždy u pacientů se současným závažným onemocněním nebo při současném užívání léčiv se známými potenciálními nežádoucími účinky na jaterní funkce (viz bod 4.8).

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

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

U pacientů léčených přípravkem Augmentin bylo ojediněle zjištěno prodloužení protrombinového času. Užívá-li pacient současně antikoagulantia, je třeba jej pečlivě sledovat. Úprava dávkování perorálních antikoagulantů 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 (viz bod 4.2).

U pacientů se sníženou diurézou byla velmi vzácně zaznamenána krystalurie, 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 katetrem je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (viz bod 4.9).

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

Přítomnost kyseliny klavulanové v přípravku Augmentin může vést k nespecifické vazbě IgG a albuminu na membránu červených krvinek vedoucí k falešné pozitivitě Coombsova testu.

Byly hlášeny případy positivity testů za použití Bio-Red Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testů u pacientů užívajících amoxicilin/kyselinu klavulanovou, přičemž následně bylo zjištěno, že tito pacienti neměli infekci způsobenou *Aspergillum*. Byly hlášeny zkřížené reakce mezi

non-*Aspergillovými* polysacharidy a polyfuranózy a Bio-Red Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testem. Z tohoto důvodu je třeba pozitivní výsledky těchto testů u pacientů užívajících amoxicilin/kyselinu klavulanovou posuzovat s opatrností a je třeba je potvrdit dalšími diagnostickými metodami.

Augmentin 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml prášek pro perorální suspenzi obsahuje 2,5 mg/ml aspartamu (E951), který je zdrojem fenylalaninu. U pacientů s fenylketonurií má být tento léčivý přípravek podáván s opatrností.

Tento léčivý přípravek obsahuje maltodextrin (glukózu). Pacienti se vzácnou glukózo-galaktózovou malabsorpcí nemají tento přípravek užívat.

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 mezinárodní normalizovaný poměr (INR). Dále může být nezbytná úprava dávek perorálních antikoagulancií (viz body 4.4 a 4.8).

Methotrexát

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

Probenecid

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

Mofetil-mykofenolát

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech 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 vaku blan plodu ukázala, že může být souvislost mezi profylaktickým podáváním amoxicilinu/kyseliny klavulanové a zvýšeným rizikem nekrotizující

enterokolitidy novorozenců. Přípravek má 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 kojence). Důsledkem může být výskyt průjmu a mykotických infekcí sliznic u kojených dětí, což někdy může vést k nutnosti přerušit kojení. V úvahu je třeba vzít možnost rizika senzibilizace. Amoxicilin/kyselina klavulanová mohou být užívány 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 přípravku Augmentin zaznamenané v průběhu klinických studií a po uvedení přípravku na trh seřazené podle MedDRA systémově-orgánové klasifikace jsou uvedeny níže.

Pro určování četnosti nežádoucích účinků se používá následující terminologie.

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

<u>Infekce a infestace</u>	
Kožní a slizniční kandidóza	Časté
Přerůstání necitlivých organismů	Není známo
<u>Poruchy krve a lymfatického systému</u>	
Reverzibilní leukopenie (včetně neutropenie)	Vzácné
Trombocytopenie	Vzácné
Reverzibilní agranulocytóza	Není známo
Hemolytická anemie	Není známo
Prodloužení krvácivosti a protrombinového času ¹	Není známo
<u>Poruchy imunitního systému¹⁰</u>	
Angioneurotický edém	Není známo
Anafylaxe	Není známo
Syndrom podobný sérové nemoci	Není známo
Hypersenzitivní vaskulitida	Není známo
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Závratě	Méně časté
Bolest hlavy	Méně časté
Reverzibilní hyperaktivita	Není známo
Křeče ²	Není známo
Aseptická meningitida	Není známo

<u>Gastrointestinální poruchy</u>	
Průjem	Časté
Nauzea ³	Časté
Zvracení	Časté
Poruchy trávení	Méně časté
Kolitida spojená s léčbou antibiotiky ⁴	Není známo
Černé zbarvení jazyka, který se zdá být ochlupený	Není známo
Změna zbarvení zubů ¹¹	Není známo
<u>Poruchy jater a žlučových cest</u>	
Zvýšení 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
Stevens-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 eosinofilií a systémovými symptomy (DRESS)	Není známo
<u>Poruchy ledvin a močových cest</u>	
Intersticiální nefritida	Není známo
Krystalurie ⁸	Není známo
¹ Viz bod 4.4 ² Viz bod 4.4 ³ Nauzea se objevuje častěji při vyšších perorálních dávkách. Pokud se objeví gastrointestinální reakce, je možno je zmírnit užíváním přípravku Augmentin těsně před jídlem. 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 4.3 ¹⁰ Viz bod 4.3 a 4.4 ¹¹ Povrchová změna zbarvení zubů byla u dětí hlášena velmi vzácně. K prevenci vzniku změn zbarvení zubů napomáhá pečlivá zubní hygiena a již vzniklé změny se dají odstranit čištěním zubů.	

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 příznaky a poruchy vodní a elektrolytové rovnováhy. Velmi vzácně byla zaznamenána krystalurie amoxicilinu způsobující v některých případech až renální selhání (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou renálních funkcí 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 příznaky se léčí symptomaticky s důrazem na vodní a elektrolytovou rovnováhu. Amoxicilin/kyselina klavulanová mohou být odstraněny z oběhu hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Amoxicilin je náchylný k degradaci pomocí beta-laktamázy 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, a tím zabraňuje inaktivaci amoxicilinu. Samotná kyselina klavulanová nevykazuje klinicky využitelný antibakteriální účinek.

Vztah PK/PD

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

Mechanismy rezistence

Dvěma hlavními mechanismy rezistence beta-laktamových antibiotik jsou:

- Inaktivace bakteriálními beta-laktamázi, které nejsou inhibovány kyselinou klavulanovou, včetně tříd B, C a D.
- Změny v PBPs vedoucí ke snížení afinity antibiotika k cílové buňce.

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

Hraniční koncentrace

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

Patogen	Hraniční hodnoty citlivosti (µg/ml)		
	Citlivé	Středně citlivé	Rezistentní
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catharrhalis</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
Enterobacteriaceae ^{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 hladiny kyseliny klavulanové 2 mg/l.

² Uváděné hladiny jsou hladiny pro oxacilin.

³ Hraniční hodnoty uvedené v tabulce vycházejí z hraničních hodnot pro ampicilin.

⁴ Hraniční hodnota rezistentních kmenů R > 8 mg/l zaručuje, že všechny izoláty s mechanismem rezistence jsou hlášeny jako rezistentní.

⁵ Hraniční hodnoty uvedené v tabulce vycházejí z hraničních hodnot pro benzylpenicilin.

Prevalence rezistence se může u jednotlivých druhů lišit místně i časově. Informace o lokální rezistenci je proto žádoucí, zejména při léčbě závažných infekcí. Podle potřeby může být nutné vyžádat si doporučení experta v případech, kdy místní prevalence rezistence je taková, že použití léčiva je při nejmenším u některých typů infekcí sporné.

<u>Obvykle citlivé druhy</u>
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na methicillin)£
Koaguláza-negativní stafylokoky (citlivé na methicillin)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> a další beta-hemolytické streptokoky
Skupina <i>Streptococcus viridans</i>

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 získaná rezistence problémem

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 burnetii
Mycoplasma pneumoniae

\$ Přirozená střední citlivost v nepřítomnosti získaných mechanismů rezistence.

£ Všechny stafylokoky rezistentní na methicilin jsou rezistentní na amoxicilin/kyselinu klavulanovou.

¹ Infekce způsobené bakterií *Streptococcus pneumoniae* rezistentní na penicilin nemají být léčeny touto prezentací 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

Amoxicilin a kyselina klavulanová jsou při fyziologickém pH zcela rozpustné ve vodě. Obě složky se po perorálním podání rychle a dobře vstřebávají. Optimální absorpce amoxicilinu/kyseliny klavulanové je dosaženo při užívání přípravku na začátku jídla. Po perorálním podání je biologická dostupnost amoxicilinu a kyseliny klavulanové přibližně 70%. Plazmatické profily obou složek jsou podobné a čas k dosažení nejvyšších plazmatických koncentrací (T_{max}) je v obou případech přibližně 1 hodina.

Výsledky farmakokinetické studie, kdy byly zdravým dobrovolníkům nalačno podávány amoxicilin/kyselina klavulanová v dávkách 875 mg/125 mg dvakrát denně, jsou shrnuty v následující tabulce.

Průměrné (\pm SD) hodnoty farmakokinetických parametrů					
Podaná léčivá látka/léčivé látky	Dávka	C_{max}	T_{max}^*	AUC _(0-24h)	T 1/2
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoxicilin					
AMX/CA 250 mg/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Kyselina klavulanová					
AMX/CA 250 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 – amoxicilin, CA – kyselina klavulanová * Medián (rozmezí)					

Sérové koncentrace amoxicilinu a kyseliny klavulanové dosažené po podání Augmentinu jsou srovnatelné s koncentracemi, které nacházíme po perorálním podání ekvivalentního množství samotného amoxicilinu a kyseliny klavulanové.

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 kysličníku uhličitého vylučovaného plicní ventilací.

Eliminace

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

Amoxicilin/kyselina klavulanová má u zdravých osob průměrný eliminační poločas přibližně 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 jedné tablety Augmentin 250 mg/125 mg nebo 500 mg/125 mg. Na základě různých studií činilo ledvinné vylučování v průběhu 24 hodin 50-85 % pro amoxicilin a 27-60 % pro kyselinu klavulanovou. V případě kyseliny klavulanové je největší podíl léčiva vyloučen v průběhu prvních 2 hodin po podání.

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

Věk

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

Pohlaví

Při perorálním podávání přípravku Augmentin zdravým mužům a ženám nemělo pohlaví významný vliv na farmakokinetiku amoxicilinu ani kyseliny klavulanové.

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 přípravkem Augmentin ani s jeho složkami prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

aspartam (E951)
koloidní bezvodý oxid křemičitý
hypromelóza
oxid křemičitý
kyselina jantarová
xanthanová klovatina
suché aroma obyčejného sirupu (obsahující maltodextrin)
pomerančové aroma v prášku 1 (obsahující maltodextrin)
pomerančové aroma v prášku 2 (obsahující maltodextrin)
malinové aroma v prášku (obsahující maltodextrin)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek v suchém stavu: 2 roky
Rekonstituovaná suspenze: 7 dnů
Po rekonstituci: Uchovávejte suspenzi při teplotě 2 °C -8 °C (chraňte před mrazem) až 7 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z čirého skla o objemu 107, 147, 190 nebo 200 ml obsahující prášek pro přípravu 35, 70 nebo 140 ml suspenze s hliníkovým pojistným šroubovacím uzávěrem (ROPP) uvnitř lakovaným a opatřeným těsněním z polyolefinu. Součástí balení může být plastová odměrná nádobka, lžička nebo stříkačka.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím zkontrolujte, zda je pečeť uzávěru neporušená. Zatrepejte lahvičkou, aby byl prášek volně sypký. Přidejte odpovídající objem vody (tak, jak je uvedeno níže), otočte lahvičku dnem vzhůru a důkladně protřepejte.

<u>Síla</u>	<u>Objem vody, který je třeba přidat k rekonstituci přípravku (ml)</u>	<u>Konečný objem rekonstituované perorální suspenze (ml)</u>
400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml	31	35
	62	70
	124	140

Dodatečný text pro trhy, kam jsou dodávány lahvičky se značkou pro doplnění na lahvičce nebo na štítku: Alternativně, doplňte lahvičku vodou pod značku na lahvičce nebo na štítku. Otočte dnem

vzhůru a dobře zatřepejte, poté dolijte vodu přesně ke značce. Otočte dnem vzhůru a znovu protřepejte.

Před odebráním každé dávky je nutné suspenzi dobře protřepat.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

15/685/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6.9.2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 11. 2018