

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Augmentin 600 mg, prášek pro injekční nebo infuzní roztok

Augmentin 1,2 g, prášek pro injekční nebo infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Augmentin 600 mg: Jedna injekční lahvička obsahuje amoxillinum natricum v množství odpovídajícím amoxillinum 500 mg a kalii clavulanas v množství odpovídajícím acidum clavulanicum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Sodík 31,4 mg (1,4 mmol) v injekční lahvičce.

Draslík 19,6 mg (0,5 mmol) v injekční lahvičce.

Augmentin 1,2 g: Jedna injekční lahvička obsahuje amoxillinum natricum v množství odpovídajícím amoxillinum 1 000 mg a kalii clavulanas v množství odpovídajícím acidum clavulanicum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Sodík 62,9 mg (2,7 mmol) v injekční lahvičce.

Draslík 39,3 mg (1,0 mmol) v injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční nebo infuzní roztok

Injekční lahvičky obsahující bílý až téměř bílý sterilní 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)

- Závažné infekce ušní, nosní nebo krční (jako je mastoiditida, tonsilární a peritonsilární infekce, epiglotitida a sinusitida doprovázené těžkými systémovými znaky a příznaky)
- Akutní exacerbace chronické bronchitidy (která je vhodným způsobem diagnostikovaná)
- Komunitně získaná pneumonie
- Cystitida
- Pyelonefritida
- Infekce kůže a měkkých tkání, zejména celulitida, pokousání zvířaty, závažný zubní absces se šířící se celulitidou
- Kostní a kloubní infekce, zejména osteomyelitida
- Nitrobřišní infekce
- Infekce ženských pohlavních orgánů

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

- Gastrointestinálního traktu

- Pánve
- Hlavy a krku
- Žlučových cest

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Při určování dávky Augmentinu 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 lékových forem 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 tento přípravek Augmentin prášek pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku celkovou denní dávku 3000 mg amoxicilinu a 600 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.

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

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

Dospělí a děti vážící ≥ 40 kg

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

Profylaktické podávání při chirurgických zákrocích	<p>Při zákrocích trvajících méně než 1 hodinu se doporučuje podávat Augmentin i.v. v dávce 1000 mg/200 mg až 2000/200 mg při úvodu do celkové anestézie. (Dávky 2000 mg/200 mg může být dosaženo při použití alternativního intravenózního přípravku Augmentin).</p> <p>Při zákrocích trvajících déle než 1 hodinu se doporučuje podávat Augmentin i.v. v dávce 1000 mg/200 mg až 2000 mg/200 mg při úvodu do celkové anestézie, s možností podání až 3 dávek o velikosti 1000 mg/200 mg v průběhu 24 hodin.</p> <p>Jasně klinické příznaky infekce po operaci budou vyžadovat podání běžného cyklu intravenózní nebo perorální pooperační léčby.</p>
--	---

Děti vážící < 40 kg

Doporučené dávkování:

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

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování.

Poruchy funkce ledvin

Úprava dávkování je založena na maximální doporučené dávce amoxicilinu.

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

Dospělí a děti vážící ≥ 40 kg

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

Děti vážící < 40 kg

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

Porucha funkce jater

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

Způsob podání

Augmentin je určen pro intravenózní podání.

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

Dětem mladším než 3 měsíce by měl být přípravek Augmentin podáván pouze ve formě infuze.

Léčba přípravkem Augmentin může být zahájena přípravkem pro intravenózní podání a dokončena podáváním přípravku Augmentin určeného pro perorální podání podle toho, co je vhodné pro daného pacienta.

Instrukce k rekonstituci a ředění léčivého přípravku před jeho podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

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

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 antibiotika nebo další beta-laktamová antibiotika (viz body 4.3 a 4.8).

U pacientů léčených peniciliny byly hlášeny závažné a příležitostně fatální hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktoidních a závažných kožních nežádoucích účinků). Uvedené reakce se vyskytují spíše u osob, které udávají přecitlivělost 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, mělo by být v souladu s oficiálními směrnicemi zváženo převedení pacienta z léčby amoxicilinem/kyselinou klavulanovou na samotný amoxicilin.

Tuto lékovou formu přípravku Augmentin nemusí být vhodné podávat v případech, kdy existuje vysoké riziko, že předpokládané patogeny jsou rezistentní k beta-laktamovým antibiotikům, přičemž snížená citlivost či rezistence není zprostředkována beta-laktamázi vnímavými k inhibici kyselinou klavulanovou. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici údaje pro $T > MIC$ a údaje pro srovnatelné perorální prezentace jsou hraniční, tato prezentace (bez přidaného amoxicilinu) nemusí být vhodná 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).

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

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

Dlouhodobé podávání může vést k 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.

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

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

Kolitida vznikající v souvislosti s léčbou antibiotiky byla hlášena téměř u všech antibiotik a může být lehká až život ohrožující (viz bod 4.8). Tuto diagnózu je tedy třeba mít na paměti u pacientů, u kterých se v průběhu léčby nebo po léčbě antibiotiky objeví průjem. Pokud se objeví kolitida vznikající v souvislosti s léčbou antibiotiky, léčba amoxicilinem/kyselinou klavulanovou musí být okamžitě přerušena, je nutno vyhledat lékaře a musí být zahájena vhodná léčba. Podávání léčivých přípravků 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 ojedinele 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 bod 4.5 a 4.8).

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

U pacientů se sníženou diurézou byla velmi vzácně zaznamenána krystalurie, 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 by měly 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 i.v. může vést k nespecifické vazbě IgG a albuminu na membránu červených krvinek vedoucí k falešné pozitivitě Coombsova testu.

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

500 mg/100 mg prášek pro injekční nebo infuzní roztok.

Tento léčivý přípravek obsahuje 31,4 mg (1,4 mmol) sodíku v jedné injekční lahvičce. Tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu u pacientů dodržujících dietu s omezeným příjmem sodíku.

500 mg/100 mg prášek pro injekční nebo infuzní roztok

Tento léčivý přípravek obsahuje 19,6 mg (0,5 mmol) draslíku v jedné injekční lahvičce. Tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů dodržujících dietu s omezeným příjmem draslíku.

1000 mg/200 mg prášek pro injekční nebo infuzní roztok.

Tento léčivý přípravek obsahuje 62,9 mg (2,7 mmol) sodíku v jedné injekční lahvičce. Tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu u pacientů dodržujících dietu s omezeným příjmem sodíku.

1000 mg/200 mg prášek pro injekční nebo infuzní roztok.

Tento léčivý přípravek obsahuje 39,3 mg (1,0 mmol) draslíku v jedné injekční lahvičce. Tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů dodržujících dietu s omezeným příjmem draslíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Perorální antikoagulancia

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

Methotrexát

Peniciliny mohou snižovat vylučování metothrexátu, 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.

Mykofenolát-mofetil

U pacientů užívajících mykofenolát-mofetil 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 mykofenolát-mofetilu 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/klavulanátu a zvýšeným rizikem nekrotizující enterokolitidy novorozenců.
Přípravek by neměl 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 kojenců, což někdy může vést k nutnosti přerušení 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 (na základě dostupných údajů nelze odhadnout)

<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 anémie	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
Křeče ²	Není známo
Aseptická meningitida	Není známo
<u>Cévní poruchy</u>	
Tromboflebitida ³	Vzácné

<u>Gastrointestinální poruchy</u>	
Průjem	Časté
Nauzea	Méně časté
Zvracení	Méně časté
Poruchy trávení	Méně časté
Kolitida spojená s léčbou antibiotiky ⁴	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
Erytema 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 V místě 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. 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

Příznaky 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 vázící penicilin, PBPs) účastnících se biosyntetické tvorby bakteriálního peptidoglykanu, který je nedílnou strukturální součástí bakteriální buněčné stěny. Inhibice syntézy peptidoglykanu vede k oslabení buněčné stěny, obvykle následované buněčným rozpadem a bakteriální smrtí.

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

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

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

Mechanismy rezistence

Dvěma hlavními mechanismy rezistence na amoxicilin/kyselinu klavulanovou jsou:

- Inaktivace bakteriálními beta-laktamázami, které nejsou inhibovány kyselinou klavulanovou, včetně tříd B, C a D.
- Změny v proteinech vázících penicilin 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
Gram-negativní anaeroby ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-positivní anaeroby ¹	≤ 4	8	> 8
Hraniční hodnoty vztahující se k 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 Gram-positivní mikroorganismy</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na methicilin)£
Koaguláza-negativní stafylokoky (citlivé na methicilin)
<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 Gram-negativní mikroorganismy</u>
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
<i>Capnocytophaga spp.</i>
<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 nucleatum</i>
<i>Prevotella spp.</i>

<u>Druhy, u kterých může být získaná rezistence problémem</u>
<u>Aerobní Gram-pozitivní mikroorganismy</u> <i>Enterococcus faecium</i> §
<u>Aerobní Gram-negativní mikroorganismy</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Přirozeně rezistentní organismy</u>
<u>Aerobní Gram-negativní 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 burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Přirozená střední citlivost v nepřítomnosti získaných mechanismů rezistence. £Všechny stafylokoky rezistentní na methicilin jsou rezistentní na amoxicilin/kyselinu klavulanovou. § Všechny kmeny vykazující rezistenci na amoxicilin, která není zprostředkována beta-laktamázami, jsou rezistentní na amoxicilin/kyselinu klavulanovou. ¹ Infekce způsobené <i>Streptococcus pneumoniae</i> , rezistentním na penicilin by neměly 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

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

Průměrné hodnoty (\pm SD) farmakokinetických parametrů					
<i>Bolusová intravenózní injekce</i>					
Podaná dávka	Amoxicilin				
	Dávka	Průměrné vrcholové sérové koncentrace	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Množství nalezené v moči (% 0 až 6 h)

		(µg/ml)			
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Kyselina klavulanová					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoxicilin, CA – kyselina klavulanová					

Distribuce

Asi 25 % celkového plazmatického množství kyseliny klavulanové a 18 % celkového plazmatického množství amoxicilinu se váže na bílkoviny. Zjevný distribuční objem je přibližně 0,3 – 0,4 l/kg pro amoxicilin a přibližně 0,2 l/kg pro kyselinu klavulanovou.

Po intravenózním podání byly amoxicilin i kyselina klavulanová nalezeny ve žlučníku, abdominální tkáni, kůži, tuku, svalovině, synoviální a peritoneální tekutině, žluči a hnisu. Amoxicilin není dostatečně distribuován do cerebrospinální tekutiny.

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

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Amoxicilin/kyselina klavulanová má u zdravých osob průměrný eliminační poločas přibližně 1 hodinu a průměrnou celkovou clearance přibližně 25 l/hodinu. Asi 60-70 % amoxicilinu a asi 40-65 % kyseliny klavulanové se vyloučí v nezměněné formě močí během prvních 6 hodin po podání jednorázové bolusové intravenózní injekce 500 mg/100 mg nebo jednorázové bolusové injekce 1000/200 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.

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

Augmentin, prášek pro injekční nebo infuzní roztok, neobsahuje žádné pomocné látky.

6.2 Inkompatibility

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

Augmentin se nesmí míchat s krví nebo krevními deriváty ani s bílkovinnými roztoky, např. s jejich hydrolyzáty, nebo s intravenózními tukovými emulzemi. Je-li Augmentin předepsán společně s aminoglykosidy, nesmí se obě antibiotika mísit ve stejné stříkačce, v infuzní lahvi ani v infuzním setu, protože by došlo k inaktivaci aminoglykosidového antibiotika.

Roztok přípravku Augmentin nesmí být mísen s infuzemi obsahujícími glukózu, dextran nebo bikarbonát.

6.3 Doba použitelnosti

Přípravek v injekčních lahvičkách

2 roky

Přípravek po rekonstituci (připravený pro intravenózní injekci nebo pro ředění na infuzi)

500 mg/100 mg prášek pro injekční nebo infuzní roztok

Rekonstituovaný roztok (po přidání 10 ml vody na injekci do jedné injekční lahvičky) má být použit nebo naředěn neprodleně, nejdéle během 20 minut.

1000 mg/200 mg prášek pro injekční nebo infuzní roztok

Rekonstituovaný roztok (po přidání 20 ml vody na injekci do jedné injekční lahvičky) má být použit nebo naředěn neprodleně, nejdéle během 20 minut.

Přípravek po naředění (připravený pro intravenózní infuzi)

500 mg/100 mg prášek pro injekční nebo infuzní roztok

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 2 – 3 hodin při 25 °C, nebo 8 hodin při 5 °C. Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný a naředěný roztok (po přidání obsahu jedné rekonstituované lahvičky k minimálně 50 ml infuzního roztoku) použit okamžitě.

1000 mg/200 mg prášek pro injekční nebo infuzní roztok

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 2 – 3 hodin při 25 °C, nebo 8 hodin při 5 °C. Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný a naředěný roztok (po přidání obsahu jedné rekonstituované lahvičky k minimálně 100 ml infuzního roztoku) použit okamžitě.

Intravenózní infuze amoxicilinu/kyseliny klavulanové může být podána s řadou různých intravenózních roztoků. V doporučených objemech infuzních roztoků je koncentrace antibiotika udržována na dostatečné úrovni při 5 °C a při pokojové teplotě (25 °C). Jestliže je rekonstituce a podávání prováděno za pokojové teploty (25 °C), má být podávání infuze dokončeno v časech uvedených v tabulce níže.

Infuzní roztok	Doba, po kterou je roztok stabilní při 25 °C
Voda na injekci Ph.Eur.	3 hodiny
0,9% w/v infuzní roztok chloridu sodného (9 mg/ml)	3 hodiny
Složený roztok chloridu sodného (Ringerův roztok)	2 hodiny
Složený roztok mléčnanu sodného (Ringer-laktát:Hartmannův roztok)	2 hodiny
0,3% (w/v) infuzní roztok chloridu draselného a chloridu sodného (3 mg/ml a 9 mg/ml)	2 hodiny

Pro uchování při 5 °C může být rekonstituovaný roztok přípravku Augmentin IV přidán do infuzního vaku, který byl předem vychlazen v chladničce, obsahujícího buď vodu na injekci Ph.Eur. nebo chlorid sodný BP(0,9% w/v). Takto připravený roztok pro infuzi může být uchováván až 8 hodin. Infuze pak musí být zahájena neprodleně po dosažení pokojové teploty.

Stabilita roztoků přípravku Augmentin IV je závislá na koncentraci. V případě, že je zapotřebí použít roztok o vyšší koncentraci, je zapotřebí odpovídajícím způsobem upravit dobu stability roztoku pro infuzi.

Roztok přípravku Augmentin IV je méně stabilní v infuzních roztocích obsahujících glukózu, dextran nebo bikarbonát. Rekonstituovaný roztok amoxicilinu/kyseliny klavulanové může být injikován do infuzního setu v průběhu 3 až 4 min.
Jakýkoli nepoužitý roztok antibiotika je zapotřebí zlikvidovat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

500 mg/100 mg prášek pro injekční nebo infuzní roztok

Injekční lahvička o objemu 10 ml nebo 25 ml z čirého skla (třídy I nebo III) uzavřená chlorobutylovou pryžovou zátkou, zapertlovaná.
Balení obsahuje 1, 5 nebo 10 injekčních lahviček.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

1000 mg/200 mg prášek pro injekční nebo infuzní roztok

Injekční lahvička o objemu 25 ml nebo lahev o objemu 50 ml z čirého skla (třídy I nebo III) uzavřená chlorobutylovou pryžovou zátkou, zapertlovaná.
Balení obsahuje 1, 5, 10, 25 nebo 100 injekčních lahviček.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití. Všechn nepoužitý roztok musí být zlikvidován.
Rekonstituce/ředění musí být provedeno za aseptických podmínek. Roztok musí být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částice a není zbarven. Roztok smí být použit pouze v případě, že je čirý a bez přítomnosti částic.

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

Příprava roztoků pro intravenózní injekci

500 mg/100 mg prášek pro injekční nebo infuzní roztok

Běžným rozpouštědlem je voda na injekci Ph.Eur. Augmentin 500/100 mg se rozpouští v 10 ml rozpouštědla. Tím se získá přibližně 10,5 ml roztoku pro jednorázové podání. Během rekonstituce se může (ale nemusí) objevit přechodné růžové zbarvení.
Rekonstituované roztoky jsou za normálních okolností bezbarvé až žluté barvy.

Augmentin 600 mg je třeba podat během 20 minut po rekonstituci.

1000 mg/200 mg prášek pro injekční nebo infuzní roztok

Běžným rozpouštědlem je voda na injekci Ph.Eur. Augmentin 1000 mg/200 mg se rozpouští ve 20 ml rozpouštědla. Tím se získá přibližně 20,9 ml roztoku pro jednorázové podání. Během rekonstituce se může (ale nemusí) objevit přechodné růžové zbarvení.
Rekonstituované roztoky jsou za normálních okolností bezbarvé až žluté barvy.

Augmentin 1,2 g je třeba podat během 20 minut po rekonstituci.

Příprava roztoků pro intravenózní infuzi

Injekční lahvičky přípravku Augmentin nejsou určeny pro opakované použití.

500 mg/100 mg prášek pro injekční nebo infuzní roztok

Augmentin se rozpouští tak, jak je popsáno výše. Získaný roztok je třeba neprodleně rozředit v 50 ml infuzního roztoku za pomoci minibagu nebo in-line burety.

1000 mg/200 mg prášek pro injekční nebo infuzní roztok

Augmentin se rozpouští tak, jak je popsáno výše. Získaný roztok je třeba neprodleně rozředit ve 100 ml infuzního roztoku za pomoci minibagu nebo in-line burety.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SmithKline Beecham Limited
980 Great West Road
TW8 9GS Brentford, Middlesex
Velká Británie

8. REGISTRACNÍ ČÍSLA

Augmentin 600 mg: 15/147/88-A/C

Augmentin 1,2 g: 15/147/88-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30.6.1988

Datum posledního prodloužení registrace: 17.12.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

28.2.2018