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: trihydrát amoxicilinu v množství odpovídajícím 80 mg amoxicilinu a kalium-klavulanát v množství odpovídajícím 11,4 mg kyseliny klavulanové.

Pět ml perorální suspenze obsahuje trihydrát amoxicilinu v množství odpovídajícím 400 mg amoxicilinu a kalium-klavulanát v množství odpovídajícím 57 mg kyseliny klavulanové.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 2,5 mg aspartamu (E951). Aroma přípravku Augmentin obsahuje maltodextrin (glukózu) a benzylalkohol (0,003 mg v jednom ml perorální suspenze) (viz bod 4.4).

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, dospívajících 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 flegmóna, pokousání zvířaty, závažný dentální absces se šířící se flegmónou
- Infekce kostí a kloubů, zejména osteomyelitida.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Při určování dávky 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 a dospívajícím s tělesnou hmotností ≥ 40 kg má být přípravek Augmentin podáván v lékové formě určené pro dospělé.

Děti s tělesnou hmotností < 40 kg

- Nižší dávka: 25 mg/3,6 mg/kg/den až 45 mg/6,4 mg/kg/den užívané ve dvou oddělených dávkách;

- Vyšší dávka: 45 mg/6,4 mg/kg/den 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).

Tělesná hmotnost (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/den. Dávka v ml **podávaná každých 12 hodin**	45 mg/6,4 mg/kg/den. Dávka v ml **podávaná každých 12 hodin**.	70 mg/10 mg/kg/den. Dávka v ml **podávaná každých 12 hodin**.
4,0	0,6	1,2	ND
5,0	0,8	1,4	ND
6,0	1,0	1,8	ND
7,0	1,2	2,0	ND
8,0	1,4	2,4	ND
9,0	1,4	2,6	ND
10,0	1,6	2,8	ND

Tělesná hmotnost (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/den. Dávka v ml **podávaná každých 12 hodin**.	45 mg/6,4 mg/kg/den. Dávka v ml **podávaná každých 12 hodin**.	70 mg/10 mg/kg/den. Dávka v ml **podávaná každých 12 hodin**.
22,0	3,4	6,2	9,6
23,0	3,6	6,6	10,2
24,0	3,8	6,8	10,6
25,0	4,0	7,0	11,00
26,0	4,2	7,4	11,4
27,0	4,2	7,6	11,8
28,0	4,4	8,0	12,4

Tělesná hmotnost (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/den. Dávka v ml **podávaná každých 12 hodin**	45 mg/6,4 mg/kg/den. Dávka v ml **podávaná každých 12 hodin**.	70 mg/10 mg/kg/den. Dávka v ml **podávaná každých 12 hodin**.
11,0	1,8	3,2	ND
12,0	2,0	3,4	5,4
13,0	2,0	3,8	5,8
14,0	2,2	4,0	6,2
15,0	2,4	4,2	6,6
16,0	2,6	4,6	7,0
17,0	2,8	4,8	7,4
18,0	2,8	5,2	8,0
19,0	3,0	5,4	8,4
20,0	3,2	5,6	8,8
21,0	3,4	6,0	9,2

Tělesná hmotnost (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/den. Dávka v ml **podávaná každých 12 hodin**.	45 mg/6,4 mg/kg/den. Dávka v ml **podávaná každých 12 hodin**.	70 mg/10 mg/kg/den. Dávka v ml **podávaná každých 12 hodin**.
29,0	4,6	8,2	12,8
30,0	4,8	8,4	13,2
31,0	4,8	8,8	13,6
32,0	5,0	9,0	14
33,0	5,2	9,4	14,4
34,0	5,4	9,6	15,0
35,0	5,6	9,8	15,3
36,0	5,6	10,2	15,8
37,0	5,8	10,4	16,2
38,0	6,0	10,8	16,6
39,0	6,2	11,0	17,2

ND – není doporučeno. Nejsou dostupné žádné klinické údaje o podávání přípravku Augmentin s poměrem léčivých látek 7:1 v dávkách vyšších než 45 mg/6,4 mg/kg za den u dětí mladších než 2 roky.

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

Alternativní perorální lékové formy přípravku Augmentin mají být zváženy tak, aby poskytovaly praktické doporučené dávkování.

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.

Dávku (ml), která má být pacientovi podaná dvakrát denně, lze také vypočítat pomocí následujícího vzorce:

$$\text{Dávka (ml) podaná dvakrát denně} = \frac{\text{Doporučená dávka amoxicilinu}^{*}\text{ (mg/kg/den) x tělesná hmotnost (kg)}}{\text{Rekonstituovaná suspense amoxicilinu}^{*}\text{ (mg/ml) x 2 (rozdělené dávky)}}$$

* Pro tento výpočet se vyžaduje pouze zohlednění složky amoxicilinu.

Například, dítě s tělesnou hmotností 14 kg léčené 25 mg/3,6 mg/kg/den:

$$\text{Dávka (ml) podaná dvakrát denně} = \frac{\text{25 (mg/kg/den) x 14 (kg)}}{\text{80 (mg/ml) x 2 (rozdělené dávky)}}$$

$$\text{Dávka (ml) podaná dvakrát denně} = \frac{\text{350 (mg)}}{\text{160 (mg/ml)}}$$

$$\text{Dávka (ml) podaná dvakrát denně} = \text{2,2 ml}$$

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování. Starší pacienti mají být léčeni lékovou formou přípravku Augmentin, která je určena pro dospělé.

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 SmPC 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).

Pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před podáním 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). Hypersenzitivní reakce mohou také progredovat do Kounisova syndromu, závažné alergické reakce, která může vést k infarktu myokardu (viz bod 4.8). Uvedené reakce se vyskytují spíše u osob, které udávají hypersenzitivitu na penicilin nebo trpí atopickým ekzémem. Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky (DIES) byl hlášen hlavně u dětí léčených amoxicilinem/klavulanátem (viz bod 4.8). DIES je alergická reakce, jejímž hlavním příznakem je prodloužené zvracení (1-4 hodiny po užití léčivého přípravku) při absenci alergických kožních nebo respiračních příznaků. Mezi další příznaky může patřit bolest břicha, průjem, hypotenze nebo leukocytóza s neutrofilií. Vyskytly se závažné případy včetně progrese do šoku. Dojde-li k alergické reakci, musí se léčba amoxicilinem/klavulanátem ihned přerušit a zahájí se vhodná alternativní léčba.

U pacientů užívajících amoxicilin/kyselinu klavulanovou byly hlášeny případy hemofagocytární lymfohistiocytózy (HLH) (viz bod 4.8). HLH je život ohrožující syndrom charakterizovaný horečkou, kožní vyrážkou, neurologickými příznaky, hepatomegalií a/nebo splenomegalií, lymfadenopatií, cytopeniemi, vysokou hladinou feritinu v séru a hypertriacylglycerolemií.

Pacienti mají být sledováni z hlediska klinických známek a příznaků HLH. Při podezření na HLH je nutné přerušit podávání amoxicilinu/kyseliny klavulanové za účelem diagnostického vyšetření a zahájit léčbu HLH. Pokud se HLH potvrdí, je třeba podávání amoxicilinu/kyseliny klavulanové ukončit.

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-laktamázami 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 kožní 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 krvetvorby.

U pacientů léčených přípravkem Augmentin bylo ojediněle zjištěno prodloužení protrombinového času. Užívá-li pacient současně antikoagulancia, je třeba jej pečlivě sledovat. Úprava dávkování perorálních antikoagulancií může být nezbytná k udržení požadované úrovně antikoagulačního účinku (viz body 4.5 a 4.8).

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

U pacientů se sníženou diurézou byla velmi vzácně zaznamenána krystalurie (včetně akutního poškození ledvin), a to zejména při parenterální léčbě. Při podávání vysokých dávek amoxicilinu je vhodné udržovat dostatečný příjem a výdej tekutin, aby se předešlo možné amoxicilinové krystalurii. U pacientů se zavedeným močovým katetrem je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (viz body 4.8 a 4.9).

Při určování přítomnosti glukózy v moči v průběhu léčby amoxicilinem mají být používány enzymatické metody stanovení 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 erytrocytů vedoucí k falešné pozitivitě Coombsova testu.

Byly hlášeny případy pozitivity 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 *Aspergillem.* Byly hlášeny zkřížené reakce mezi non-*Aspergillovými* polysacharidy a polyfuranózami 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 (E 951), který je zdrojem fenylalaninu. U pacientů s fenylketonurií má být tento léčivý přípravek podáván s opatrností. Nejsou k dispozici neklinické ani klinické údaje, na základě kterých by bylo možné hodnotit použití u kojenců ve věku do 12 týdnů.

Aroma přípravku Augmentin obsahuje stopy benzylalkoholu. Benzylalkohol může vyvolat alergickou reakci. Benzyalkohol je spojen s rizikem závažných nežádoucích účinků včetně tzv. „gasping syndromu“ u pediatrických pacientů. Zvláštní opatrnost je třeba věnovat novorozencům.
Velké objemy benzylalkoholu se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza). U malých dětí existuje navíc zvýšené riziko v důsledku akumulace.

Tento léčivý přípravek obsahuje maltodextrin (glukózu). Pacienti se vzácnou malabsorpcí glukózy a galaktózy 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 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 kojené dítě). Důsledkem může být výskyt průjmu a mykotických infekcí sliznic u kojených dětí, což někdy může vést k nutnosti přerušení kojení. V úvahu je třeba vzít možnost rizika senzibilizace. Amoxicilin/kyselina klavulanová mohou být 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 frekvence nežádoucích účinků se používá následující terminologie.
Velmi časté (≥ 1/10)
Časté (≥ 1/100 až < 1/10)
Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Velmi vzácné (< 1/10 000)
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Infekce a infestace	
Kožní a slizniční kandidóza	Časté
Přerůstání necitlivých organismů	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	
Reverzibilní leukopenie (včetně neutropenie)	Vzácné
Trombocytopenie	Vzácné
Reverzibilní agranulocytóza	Není známo
Hemolytická anemie	Není známo

Prodloužení krvácivosti a protrombinového času[1]	Není známo
Poruchy imunitního systému	
Hemofagocytární lymfohistiocytóza[1]	Není známo
Angioneurotický edém[8]	Není známo
Anafylaxe[8]	Není známo
Syndrom podobný sérové nemoci[8]	Není známo
Hypersenzitivní vaskulitida[8]	Není známo
Poruchy nervového systému	
Závratě	Méně časté
Bolest hlavy	Méně časté
Reverzibilní hyperaktivita	Není známo
Křeče[1]	Není známo
Aseptická meningitida	Není známo
Srdeční poruchy	
Kounisův syndrom	Není známo
Gastrointestinální poruchy	
Průjem	Časté
Nauzea[2]	Časté
Zvracení	Časté
Poruchy trávení	Méně časté
Kolitida spojená s léčbou antibiotiky[3]	Není známo
Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky	Není známo
Akutní pankreatitida	Není známo
Černé zabarvení jazyka, který se zdá být ochlupený	Není známo
Změna zbarvení zubů[9]	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	
Zvýšení AST a/nebo ALT[4]	Méně časté
Hepatitida[5]	Není známo
Cholestatická žloutenka[5]	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně[6]	
Kožní vyrážka	Méně časté
Svědění	Méně časté
Kopřivka	Méně časté
Erythema multiforme	Vzácné
Stevensův-Johnsonův syndrom	Není známo
Toxická epidermální nekrolýza	Není známo
Bulózní exfoliativní dermatitida	Není známo
Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)[1]	Není známo
Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)	Není známo
Symetrický léky navozený intertriginózní a flexurální exantém (SDRIFE) (tzv. baboon syndrom)	Není známo

Lineární IgA bulózní dermatóza	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	
Intersticiální nefritida	Není známo
Krystalurie (včetně akutního poškození ledvin)[7]	Není známo

[1] Viz bod 4.4
[2] Nauzea se objevuje častěji při vyšších perorálních dávkách. Pokud se objeví gastrointestinální reakce, je možno je zmírnit užíváním přípravku Augmentin těsně před jídlem.
[3] Včetně pseudomembranózní kolitidy a hemoragické kolitidy (viz bod 4.4)
[4] U pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky bylo zaznamenáno mírné zvýšení AST a/nebo ALT, význam tohoto nálezu však není znám.
[5] Tyto nežádoucí účinky byly zaznamenány u dalších penicilinů a cefalosporinů (viz bod 4.4).
[6] Dojde-li k výskytu hypersenzitivní kožní reakce, musí se léčba přerušit (viz bod 4.4).
[7] Viz bod 4.9
[8] Viz bod 4.3 a 4.4
[9] 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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-laktamáz;
ATC kód: J01CR02

Mechanismus účinku

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

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

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

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

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-laktamázami, které nejsou inhibovány kyselinou klavulanovou, včetně tříd B, C a D.
- Změny v PBP 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 hodnoty testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti amoxicilinu/kyseliny klavulanové tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC): https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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.

Obvykle citlivé druhy

Aerobní grampozitivní mikroorganismy *Enterococcus faecalis* *Gardnerella vaginalis* *Staphylococcus aureus* (citlivý na meticillin)£ Koaguláza-negativní stafylokoky (citlivé na meticillin) *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae*[1] *Streptococcus pyogenes* a další beta-hemolytické streptokoky Skupina *Streptococcus viridans* Aerobní gramnegativní mikroorganismy *Capnocytophaga* spp. *Eikenella corrodens* *Haemophilus influenzae*[2] *Moraxella catarrhalis* *Pasteurella multocida* Anaerobní mikroorganismy *Bacteroides fragilis* *Fusobacterium nucleatum* *Prevotella* spp.
Druhy, u kterých může být 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 meticilin 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 (± SD) hodnoty farmakokinetických parametrů					
Podaná léčivá látka/léčivé látky	Dávka (mg)	C_{max} (μg/ml)	T_{max}* (h)	AUC $_{(0-24h)}$ (μg.h/ml)	T 1/2 (h)
Amoxicilin					
AMX/CA 250 mg/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ±12,31	1,19 ± 0,21
Kyselina klavulanová					
AMX/CA 250 mg/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
AMX – amoxicilin, CA – kyselina klavulanová * Medián (rozmezí)					

Sérové koncentrace amoxicilinu a kyseliny klavulanové 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 oxidu 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, dospívajících 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 a benzylalkohol)
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 uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z čirého skla obsahující prášek pro přípravu 35 ml, 70 ml nebo 140 ml suspenze s dětským bezpečnostním uzávěrem a odstranitelnou krycí fólií. Součástí balení může být plastová odměrná 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 krycí fólie neporušená. Při přípravě zatřepejte lahvičkou, aby byl prášek volně sypký a krycí fólii odstraňte. Přidejte odpovídající objem vody (tak, jak je uvedeno níže). Znovu uzavřete, otočte lahvičku dnem vzhůru a důkladně protřepejte.

Velikost balení (ml)	Objem vody, který se přidá při rekonstituci (ml)
35	31
70	62
140	124

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. Znovu uzavřete, otočte dnem vzhůru a dobře zatřepejte, poté dolijte vodu přesně ke značce. Znovu uzavřete, 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 Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irsko
D24 YK11

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/685/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 9. 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 25. 9. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 9. 2026