

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprawdzono
pod względem merytorycznym



2010 -02- 24

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Augmentin ES, (600 mg + 42,9 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po sporządzeniu każdy ml zawiesiny doustnej zawiera amoksycylinę trójwodną w ilości odpowiadającej 120 mg amoksycyliny i potasu klawulanian w ilości odpowiadającej 8,58 mg kwasu klawulanowego.

Substancja pomocnicza: Zawiera 2,72 mg aspartamu (E951) w każdym ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
Białawy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Augmentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych, wywołanych lub uznanych za prawdopodobnie wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* opornego na penicylinę, u dzieci w wieku od 3 miesięcy i masie ciała mniejszej niż 40 kg (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

- ostre zapalenie ucha środkowego;
- pozaszpitalne zapalenie płuc.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie można rozpocząć preparatem do stosowania pozajelitowego, a następnie kontynuować preparatem doustnym.

Dawki są wyrażone w odniesieniu do zawartości amoksycyliny z kwasem klawulanowym z wyjątkiem określenia dawek w odniesieniu do pojedynczego składnika.

Określając dawkę produktu Augmentin do stosowania w leczeniu poszczególnych zakażeń należy brać pod uwagę:

- przewidywane patogeny i ich prawdopodobną wrażliwość na środki przeciwbakteryjne (patrz punkt 4.4);
- ciężkość i umiejscowienie zakażenia;
- wiek, masę ciała, czynności nerek pacjenta jak podano poniżej.

Nie należy przedłużać leczenia ponad 14 dni bez powtórnej kontroli stanu zdrowia pacjenta (patrz punkt 4.4 odnośnie przedłużonego leczenia).

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Ze względu na brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu Augmentin u dorosłych i młodzieży ≥ 40 kg, nie jest możliwe przedstawienie zaleceń w tej populacji.

Dzieci o masie ciała < 40 kg (w wieku ≥ 3 miesięcy)

Zalecana dawka produktu Augmentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej to $(90 + 6,4 \text{ mg})/\text{kg mc.}/\text{dobę}$ w dwóch dawkach podzielonych.

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Augmentin u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy.

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) większym niż 30 ml/min.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min., nie jest zalecane stosowanie produktu Augmentin, ze względu na brak zaleceń dotyczących możliwości dostosowania dawki.

Zaburzenie czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas dawkowania, kontrolując regularnie czynność wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Produkt Augmentin jest przeznaczony do podawania doustnego.

Aby zminimalizować występowanie możliwej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego i zoptymalizować wchłanianie amoksycyliny z kwasem klawulanowym produkt Augmentin należy zażywać na początku posiłku.

Należy wstrząsnąć butelką z lekiem w celu rozluźnienia proszku, dodać zaleconą ilość wody, odwrócić do góry dnem i wstrząsnąć.

Należy wstrząsnąć butelką przed podaniem każdej dawki (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek z penicylin lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Wystąpienie w przeszłości ciężkiej natychmiastowej reakcji nadwrażliwości (tj. anafilaksji) na inny lek beta-laktamowy (tj. cefalosporynę, karbapenem lub monobaktam).

Wystąpienie w przeszłości żółtaczk lub zaburzeń czynności wątroby spowodowanych przez amoksycylinę lub kwas klawulanowy (patrz punkt 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia amoksycyliną z kwasem klawulanowym niezbędne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego uprzednio występujących reakcji nadwrażliwości na penicyliny lub cefalosporyny lub inne leki beta-laktamowe (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Notowano występowanie ciężkich reakcji uczuleniowych (anafilaktoidalnych), sporadycznie śmiertelnych, u pacjentów leczonych penicylinami. Możliwość wystąpienia takich reakcji jest większa

u osób, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny oraz u osób z chorobami atopowymi. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna należy przerwać leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym i wdrożyć alternatywny stosowny sposób leczenia.

Jeśli jest pewne, że przyczyną zakażenia są drobnoustroje wrażliwe na amoksycylinę, należy rozważyć zmianę stosowanego połączenia amoksycyliny z kwasem klawulanowym na samą amoksycylinę, zgodnie z oficjalnymi wytycznymi.

Drgawki mogą wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki (patrz punkt 4.8).

Należy unikać stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym w przypadku podejrzenia mononukleozy zakaźnej, ponieważ stwierdzono związek pomiędzy występowaniem odropodobnych wysypek, a zastosowaniem amoksycyliny u pacjentów z mononukleozą zakaźną.

Podawanie allopurynolu w czasie leczenia amoksycyliną może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia skórnych reakcji alergicznych.

Długotrwałe stosowanie może czasami powodować rozwój drobnoustrojów niewrażliwych na ten lek.

Uogólniony rumień z krostkami i gorączką, występujący na początku leczenia, może być objawem ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. acute generalised exanthemous pustulosis) (patrz punkt 4.8). Jeśli taka reakcja wystąpi, konieczne jest odstawienie produktu Augmentin i jest przeciwwskazane wszelkie dalsze podawanie amoksycyliny.

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.8).

Zdarzenia dotyczące wątroby notowano przeważnie u pacjentów płci męskiej i w podeszłym wieku i mogą być związane z przedłużającym się leczeniem. Te zdarzenia bardzo rzadko notowano u dzieci. We wszystkich grupach pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe zwykle pojawiają się podczas lub tuż po zakończeniu leczenia, ale w niektórych przypadkach mogą nie być widoczne przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia. Są one zwykle przemijające. Zdarzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, w krańcowo rzadkich przypadkach notowano zgony. Prawie zawsze występowały one u pacjentów z ciężkim schorzeniem podstawowym lub jednocześnie przyjmujących inne leki o znanym możliwym oddziaływaniu na wątrobę (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym amoksycyliny, opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia jelita grubego, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpiła biegunka w trakcie lub po zakończeniu podawania jakiegokolwiek antybiotyku. Jeśli wystąpi zapalenie jelita grubego związane z antybiotykiem, należy natychmiast odstawić amoksycylinę z kwasem klawulanowym, przeprowadzić badanie lekarskie pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit.

W czasie długotrwałego leczenia zaleca się okresowe badania czynności narządów wewnętrznych, w tym nerek, wątroby i układu krwiotwórczego.

U pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym rzadko notowano wydłużanie się czasu protrombinowego. Podczas jednoczesnego stosowania leków zmniejszających krzepliwość krwi należy prowadzić odpowiednie kontrole. Może być konieczna modyfikacja dawek leków przeciwzakrzepowych w celu utrzymania właściwego zmniejszenia krzepliwości krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wydalanego moczu bardzo rzadko obserwowano krystalurię, szczególnie podczas leczenia parenteralnego. Podczas podawania dużych dawek amoksycyliny, zaleca

się zapewnienie odpowiedniej podaży płynów i wydalania moczu, aby zminimalizować możliwość tworzenia się kryształków amoksycyliny w moczu. U pacjentów z cewnikiem w pęcherzu moczowym, należy regularnie sprawdzać drożność cewnika (patrz punkt 4.9).

Jeśli w czasie leczenia amoksycyliną oznacza się glukozę w moczu, zaleca się użycie metody enzymatycznej z zastosowaniem oksydazy glukozowej, ponieważ zastosowanie nieenzymatycznych metod oznaczania glukozy może prowadzić do występowania fałszywie dodatnich wyników.

Zawartość kwasu klawulanowego w produkcie Augmentin może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez błony komórkowe krwinek czerwonych, prowadząc do fałszywie dodatnich wyników testu Coombsa.

Odnotowywano pozytywne wyniki testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA, wykrywającego grzyby z rodzaju kropidlaków (*Aspergillus*) u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym, u których nie stwierdzono później zakażenia grzybami z rodzaju *Aspergillus*. Stwierdzono reakcje krzyżowe polisacharydów nie pochodzących z grzybów *Aspergillus* i polifuranozami z testem Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Z tego względu interpretację pozytywnych wyników testu u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy dokonywać uważnie i potwierdzić innymi metodami diagnostycznymi.

Sporządzona zawiesina doustna Augmentin zawiera w jednym ml 2,72 mg aspartamu (E951), który jest źródłem fenyloalaniny. Tę postać leku należy stosować ostrożnie u pacjentów z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Doustne leki przeciwzakrzepowe i antybiotyki z grupy penicylin były szeroko stosowane w leczeniu, bez doniesień o interakcjach. Jednakże w literaturze są opisane przypadki zwiększania się międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u leczonych acenokumarolem lub warfaryną pacjentów, u których zastosowano leczenie amoksycyliną. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie, należy ściśle kontrolować czas protrombinowy lub INR po rozpoczęciu lub zakończeniu stosowania amoksycyliny. Ponadto może być konieczna modyfikacja dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicyliny mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu powodując potencjalne zwiększenie toksyczności.

Probenecyd

Jednoczesne stosowanie probenecydu nie jest zalecane. Probenecyd zmniejsza nerkowe wydzielanie kanalikowe amoksycyliny. Jednoczesne stosowanie probenecydu może powodować zwiększone i długo utrzymujące się stężenie we krwi amoksycyliny, ale nie kwasu klawulanowego.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ w odniesieniu do ciąży, rozwoju embrionalnego lub płodowego, porodu lub rozwoju pourodzeniowego (patrz punkt 5.3). Ograniczone dane dotyczące stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych. W pojedynczym badaniu u kobiet z przedterminowym, przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego, donoszono, że zapobiegawcze leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym może być

związane ze zwiększonym ryzykiem martwiczego zapalenia jelit u noworodków. Należy unikać stosowania w ciąży, chyba, że lekarz uzna zastosowanie za istotne.

Laktacja

Obie substancje są wydzielane do mleka kobiecego (nieznany jest wpływ kwasu klawulanowego na oseska). W rezultacie, możliwe jest wystąpienie biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych oseska, w związku z czym może być konieczne zaprzestanie karmienia piersią. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można stosować w czasie karmienia piersią jedynie po przeprowadzeniu przez lekarza prowadzącego oceny stosunku korzyści do ryzyka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak mogą wystąpić działania niepożądane (np. reakcje alergiczne, zawroty głowy, drgawki), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi są biegunka, nudności i wymioty.

Działania niepożądane opisane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku na rynek są przedstawione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i według częstości występowania.

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>	
Kandydoza skóry i błon śluzowych	Często
Nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	
Przemijająca leukopenia (w tym neutropenia)	Rzadko
Trombocytopenia	Rzadko
Przemijająca agranulocytoza	Częstość nieznana
Niedokrwistość hemolityczna	Częstość nieznana
Wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy ¹	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia układu immunologicznego¹¹</u>	
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Anafilaksja	Częstość nieznana
Zespół choroby posurowiczej	Częstość nieznana
Alergiczne zapalenie naczyń	Częstość nieznana

<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Przemijająca nadmierna ruchliwość	Częstość nieznana
Drgawki ²	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
Biegunka	Często
Nudności ³	Często
Wymioty	Często
Niestrawność	Niezbyt często
Związane z antybiotykiem zapalenie jelita grubego ⁴	Częstość nieznana
Czarny język włochaty	Częstość nieznana
Przebarwienia zębów ⁵	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT ⁶	Niezbyt często
Zapalenie wątroby ⁷	Częstość nieznana
Zółtaczka zastoinowa ⁷	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej⁸</u>	
Wysypka skórna	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często
Pokrzywka	Niezbyt często
Rumień wielopostaciowy	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana
Martwica toksyczno-rozplywna naskórka	Częstość nieznana
Pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry	Częstość nieznana
Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) ¹⁰	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	
Śródmiąższowe zapalenie nerek	Częstość nieznana
Krystaluria ⁹	Częstość nieznana
¹ Patrz punkt 4.4 ² Patrz punkt 4.4 ³ Nudności są częściej związane ze stosowaniem większych dawek doustnych. Jeśli objawy żołądkowo-jelitowe są znaczące, mogą być zmniejszone poprzez stosowanie produktu Augmentin na początku posiłku. ⁴ W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4). ⁵ Bardzo rzadko opisywano powierzchowne przebarwienia zębów u dzieci. Odpowiednia higiena jamy ustnej może pomóc zapobiec wystąpieniu przebarwień, które zwykle można usunąć podczas szczotkowania. ⁶ Umiarkowane zwiększenie AspAT i (lub) AlAT obserwowano u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi, ale znaczenie tych obserwacji nie jest znane. ⁷ Te zdarzenia zauważono w przypadku stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4). ⁸ Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek skórnej reakcji nadwrażliwości. ⁹ Patrz punkt 4.9. ¹⁰ Patrz punkt 4.4 ¹¹ Patrz punkty 4.3 i 4.4	

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania

Mogą wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej.

Obserwowano tworzenie się kryształków amoksycyliny w moczu (krystaluria), w niektórych przypadkach prowadzące do niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

Drgawki mogą wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki.

Odnotowano wytrącanie się amoksycyliny w cewnikach dopęcherzowych, przeważnie po dożylnym podaniu dużych dawek leku. Należy regularnie sprawdzać drożność cewnika (patrz punkt 4.4).

Leczenie zatrucia

Objawy ze strony przewodu pokarmowego można leczyć objawowo, ze zwróceniem szczególnej uwagi na równowagę wodno-elektrolitową.

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można usunąć z krążenia za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: połączenia penicylin, w tym z inhibitorami beta-laktamazy; kod ATC: J01CR02.

Mechanizm działania

Amoksycyлина jest półsyntetyczną penicyliną (antybiotyk beta-laktamowy), która hamuje jeden lub więcej enzymów (często zwanych białkami wiążącymi penicylinę, PBP – ang. penicillin-binding proteins) w szlaku biosyntezy bakteryjnego peptydoglikanu, będącego integralnym strukturalnym składnikiem ściany komórki bakteryjnej. Zahamowanie syntezy peptydoglikanu prowadzi do osłabienia ściany komórki, po czym następuje zazwyczaj liza komórki i śmierć bakterii.

Amoksycyлина podlega rozkładowi przez beta-laktamazy wytwarzane przez odporne bakterie i dlatego zakres działania samej amoksycyliny nie obejmuje organizmów, które wytwarzają te enzymy.

Kwas klawulanowy jest beta-laktamem o budowie podobnej do penicylin. Unieczynnia niektóre beta-laktamazy, co zapobiega przed unieczynnieniem amoksycyliny. Sam kwas klawulanowy nie wywiera klinicznie użytecznego działania przeciwbakteryjnego.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Czas powyżej minimalnego stężenia hamującego ($T > MIC$) jest uznawany za główny wyznacznik skuteczności amoksycyliny.

Mechanizmy oporności

Istnieją dwa główne mechanizmy oporności na amoksycylinę z kwasem klawulanowym.

- Unieczynnienie przez beta-laktamazy bakteryjne, które nie są hamowane przez kwas klawulanowy w tym klasy B, C i D.
- Zmiana struktury PBP, co zmniejsza powinowactwo leku przeciwbakteryjnego do miejsca docelowego.

Nieprzepuszczalność błony komórkowej bakterii lub mechanizmy pompy wyrzutowej mogą wywoływać oporność bakterii lub przyczyniać się do jej wystąpienia, szczególnie u bakterii Gram-ujemnych.

Wartości graniczne

Wartości graniczne MIC amoksycyliny z kwasem klawulanowym zostały określone przez European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Drobnoustrój	Wartości graniczne wrażliwości(µg/ml) ¹		
	Wrażliwy	Pośredni ²	Oporny
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤	-	>2
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤,25	-	>0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤,5	1-2	>2

¹ Opiswane wartości dotyczą stężeń amoksycyliny. Na potrzeby badania wrażliwości stężenie kwasu klawulanowego zostało ustalone na poziomie 2 mg/l.
² Opiswane wartości dotyczą stężeń oksacyliny.
³ Wartości graniczne podane w tabeli opierają się na wartościach granicznych dla ampicyliny.
⁴ Wartości graniczne w tabeli są oparte na wartościach granicznych dla penicyliny benzylowej.

Częstość występowania oporności może zmieniać się z upływem czasu i być różna geograficznie dla wybranych gatunków. Należy odnieść się do lokalnych danych dotyczących oporności szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. Należy zasięgnąć opinii specjalistycznej w miarę potrzeby, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że przydatność leku jest wątpliwa, przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń.

<u>Szczepy zwykle wrażliwe</u>
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę)\$ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i inne paciorkowce beta-hamolizujące
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Szczepy, w których może wystąpić problem oporności nabytej</u>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<u>Drobnoustroje z opornością wrodzoną</u> <i>Legionella pneumophila</i>
<u>Inne drobnoustroje</u> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Chlamydomphila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
\$ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym. ¹ Ta postać amoksycyliny z kwasem klawulanowym jest odpowiednia do leczenia zakażeń wywołanych przez opornego na penicylinę <i>Streptococcus pneumoniae</i> tylko w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.1).

² W niektórych krajach UE zgłaszano występowanie szczepów o zmniejszonej wrażliwości u więcej niż 10% szczepów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amoksycylina i kwas klawulanowy całkowicie dysocjują w wodnych roztworach w zakresie fizjologicznego pH. Oba składniki szybko i dobrze wchłaniają się po podaniu doustnym. Wchłanianie amoksycyliny i kwasu klawulanowego jest optymalne, gdy są podawane na początku posiłku. Biodostępność amoksycyliny i kwasu klawulanowego po podaniu doustnym wynosi około 70%. Krzywe stężeń obu składników w osoczu są podobne i czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi około 1 godziny.

Poniżej przedstawiono średnie (\pm SD) parametry farmakokinetyczne produktu Augmentin podawanego pacjentom pediatrycznym w dawce 45 mg + 3,2 mg/kg mc. co 12 godzin.

Formulacja	C_{max} (μ g/ml)	T_{max}^* (h)	AUC _(0-t) (μ g.h/ml)	T 1/2 (h)
Augmentin W dawce 45 mg na kg mc. AMX i 3,2 mg na kg mc. CA co 12 godzin	Amoksycylina			
	15,7 \pm 7,7	2,0 (1,0-4,0)	59,8 \pm 20,0	1,4 \pm 0,35
	Kwas klawulanowy			
	1,7 \pm 0,9	1,1 (1,0-4,0)	4,0 \pm 1,9	1,1 \pm 0,29
AMX – amoksycylina, CA – kwas klawulanowy * Mediana (zakres)				

Stężenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego występujące w surowicy po podaniu produktu Augmentin są podobne do stężeń uzyskanych po doustnym podaniu równoważnych, oddzielnie podawanych dawek amoksycyliny lub kwasu klawulanowego.

Dystrybucja

Z całkowitej ilości leku w osoczu, około 25% kwasu klawulanowego i 18% amoksycyliny jest związane z białkami. Objętość dystrybucji wynosi około 0,3-0,4 l/kg dla amoksycyliny i około 0,2 l/kg dla kwasu klawulanowego.

Po podaniu dożylnym wykryto zarówno amoksycyliny jak i kwasu klawulanowego w pęcherzyku żółciowym, w tkankach narządów jamy brzusznej, skórze, tkance tłuszczowej, mięśniach; w płynie maziowym, płynie otrzewnowym, żółci i ropie. Amoksycylina nie przenika wystarczająco do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na znaczącą retencję tkankową pochodnych żadnego ze składników leku. Amoksycylinę, podobnie jak większość penicylin można wykryć w mleku kobiecym. W mleku kobiecym można również wykryć śladowe ilości kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.6).

Wykazano, że zarówno amoksycylina jak i kwas klawulanowy przenikają przez łożysko (patrz punkt 4.6).

Metabolizm

Amoksycylina jest częściowo wydalana z moczem w postaci nieczynnego kwasu penicylinowego w ilościach równoważnych do 10 – 25% początkowej dawki amoksycyliny. Kwas klawulanowy

u ludzi jest w dużym stopniu metabolizowany i wydalany z moczem i kałem, oraz jako dwutlenek węgla wydalany z wydychanym powietrzem.

Eliminacja

Główną drogą wydalania amoksycyliny są nerki, podczas gdy kwas klawulanowy jest wydalany zarówno przez nerki, jak i w mechanizmie pozanerkowym.

U osób zdrowych średni okres półtrwania w fazie eliminacji amoksycyliny z kwasem klawulanowym wynosi około 1 godziny, a średni klirens całkowity około 25 l/h. Około 60 do 70% amoksycyliny i 40 do 65% kwasu klawulanowego jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem w czasie pierwszych 6 godzin od momentu podania doustnej dawki produktu Augmentin 250 mg + 125 mg lub dawki 500 mg + 125 mg w postaci tabletek. W różnych badaniach stwierdzono, że w okresie 24 godzin 50-85% amoksycyliny i 27-60% kwasu klawulanowego było wydalane z moczem. Największa ilość kwasu klawulanowego była wydalana w ciągu pierwszych dwóch godzin po podaniu.

Jednoczesne podanie probenecydu opóźnia wydalanie amoksycyliny, ale nie opóźnia nerkowego wydalania kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.5).

Wiek

Okres półtrwania amoksycyliny w fazie eliminacji u małych dzieci w wieku od 3 miesięcy do 2 lat nie różni się od wartości uzyskiwanych u dzieci starszych i u dorosłych. U bardzo małych dzieci (w tym u wcześniaków) w pierwszym tygodniu życia leku nie należy podawać częściej niż dwa razy na dobę z powodu niedojrzałości nerkowej drogi wydalania. U pacjentów w podeszłym wieku prawdopodobieństwo zmniejszonej czynności nerek jest większe, dlatego należy starannie dobierać dawki i przydatne może być monitorowanie czynności nerek.

Płeć

Po podaniu doustnym amoksycyliny z kwasem klawulanowym zdrowym mężczyznom i kobietom nie stwierdzono znaczącego wpływu płci na farmakokinetykę amoksycyliny lub kwasu klawulanowego.

Zaburzenie czynności nerek

Całkowity klirens surowiczy amoksycyliny z kwasem klawulanowym zmniejsza się proporcjonalnie do zmniejszającej się wydolności nerek. Zmniejszenie klirensu leku jest wyraźniejsze dla amoksycyliny niż dla kwasu klawulanowego, ponieważ proporcjonalnie większa część amoksycyliny jest wydalana drogą nerkową. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dobierać takie dawki, aby zapobiegać niepożądanemu kumulacji amoksycyliny jednocześnie zachowując odpowiednie stężenia kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy podczas dawkowania zachować ostrożność, kontrolując w regularnie czynność wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności, i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W przeprowadzonych na psach badaniach, dotyczących toksyczności amoksycyliny z kwasem klawulanowym po podaniu wielokrotnym, obserwowano podrażnienie żołądka, wymioty i przebarwienia języka.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości produktu Augmentin lub jego składników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Guma ksantanowa
Aspartam
Krzemu dwutlenek
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloceluloza sodowa
Aromat truskawkowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Suchy proszek 2 lata
Sporządzona zawiesina 10 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Przygotowaną do użycia zawiesinę (lek po dodaniu wody) należy przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C), nie dłużej niż 10 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

12,85 g, 17,99 g, 23,13 g lub 34,69 g proszku do sporządzenia odpowiednio 50 ml, 75 ml, 100 ml lub 150 ml w 1 butelce.

Butelka szklana bezbarwna zabezpieczona korkiem aluminiowym z pierścieniem gwarancyjnym z polipropylenową miarką lub polistyrenową łyżeczką z wygrawerowaną wewnątrz podziałką odpowiadającą pojemności 2,5 ml i 5 ml.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Przed użyciem należy sprawdzić czy zabezpieczenie korka nie zostało naruszone. Należy wstrząsnąć butelką z lekiem w celu rozluźnienia proszku. Należy dodać (podaną poniżej) objętość wody, odwrócić butelkę i dobrze wstrząsnąć. Drugim sposobem przygotowania zawiesiny jest napełnienie butelki przegotowaną wodą, schłodzoną do temperatury pokojowej, do 2/3 poziomu oznakowanego na etykiecie kreską, starannie wstrząsnąć i następnie uzupełnić do kreski przegotowaną wodą, schłodzoną do temperatury pokojowej.

<u>Moc</u>	<u>Objętość wody, jaką należy dodać, aby sporządzić zawiesinę (ml)</u>	<u>Końcowa objętość sporządzonej zawiesiny doustnej (ml)</u>
(600 mg + 42,9 mg)/5 ml	50	50
	70	75
	90	100
	135	150

Dobrze wstrząsnąć butelką przed każdym użyciem.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12306

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

19 lipca 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010 -03- 24

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15