

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Augmentin, 2000 mg + 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Sprawdzono
pod względem merytorycznym
Kr

2010 -02- 24

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda butelka zawiera amoksycylinę sodową w ilości odpowiadającej 2000 mg amoksycyliny i potasu klawulanian w ilości odpowiadającej 200 mg kwasu klawulanowego

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.
Biały do białawego jałowy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Augmentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci i dorosłych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

- ciężkie zakażenia ucha, nosa i gardła (takie jak zapalenie wyrostka sutkowatego, zakażenia okołomigdałkowe, zapalenie nagłośni i zapalenie zatok z ciężkimi ogólnymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi);
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);
- pozaszpitalne zapalenie płuc;
- zapalenie pęcherza moczowego;
- odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej;
- zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie kości i szpiku;
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej;
- Zakażenia narządów płciowych u kobiet.

Zapobieganie zakażeniom związanym z dużymi zabiegami chirurgicznymi u dorosłych, które dotyczą:

- przewodu pokarmowego;
- jamy miednicy;
- głowy i szyi;
- chirurgii dróg żółciowych.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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.

W razie konieczności należy rozważyć zastosowanie innych postaci lub mocy produktu Augmentin, tj. takich, które zawierają większą dawkę amoksycyliny i (lub) zawierają amoksycylinę i kwas klawulanowy w innej proporcji (patrz punkt 5.1).

Ta postać produktu Augmentin proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji podawana według poniższych zaleceń zapewnia całkowitą dawkę dobową do 6000 mg amoksycyliny i 600 mg kwasu klawulanowego. Jeśli stwierdzi się, że jest konieczne zastosowanie większej dobowej dawki amoksycyliny, zaleca się zastosowanie innej postaci produktu Augmentin, aby uniknąć niepotrzebnego podawania dużych dawek dobowych kwasu klawulanowego.

Czas prowadzonego leczenia powinien być określany na podstawie odpowiedzi pacjenta na leczenie. Niektóre zakażenia (np. zapalenie szpiku kostnego) wymaga dłuższego okresu leczenia. Nie należy przedłużać leczenia ponad 14 dni bez powtórnej kontroli stanu zdrowia pacjenta (patrz punkt 4.4 odnośnie przedłużonego leczenia).

Należy wziąć pod uwagę lokalne wytyczne dotyczące właściwej częstości dawkowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym.

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Zalecane dawki w leczeniu zakażeń wymienionych w punkcie 4.1:

- 1000 mg + 100 mg, podawana co 8-12 godzin lub
- 2000 mg + 200 mg, podawana co 12 godzin.

W bardzo ciężkich zakażeniach dawka może być zwiększona maksymalnie do (2000 mg + 200 mg), podawanej co 8 godzin.

Zapobieganie zakażeniom związanym z zabiegami operacyjnymi	W zabiegach trwających krócej niż 1 godzinę zalecana dawka wynosi (1000 mg + 100 mg) do (2000 mg + 200 mg), podawana w czasie wprowadzania do znieczulenia. W zabiegach trwających powyżej 1 godziny zalecana dawka wynosi (1000 mg + 100 mg) do (2000 mg + 200 mg), podawana w czasie wprowadzania do znieczulenia, a następnie do 3 dawek (1000 mg + 100 mg), w ciągu 24 godzin. <i>Jeśli w związku z operacją stwierdzi się oczywiste, kliniczne objawy zakażenia, należy wdrożyć zwykłe leczenie dożylne lub doustne w okresie pooperacyjnym.</i>
--	--

Dzieci o masie ciała < 40 kg

Zalecane dawki

- *Dzieci w wieku 3 miesiące i powyżej:* (50 mg + 5 mg)/kg mc. co 8 godzin.

- *Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy lub masie ciała mniejszej niż 4 kg: (50 mg + 5 mg)/kg mc. co 12 godzin.*

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Zaburzenie czynności nerek

Dawkowanie ustala się na podstawie maksymalnego zalecanego stężenia amoksycyliny. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) większym niż 30 ml/min.

Produkt Augmentin, 2000 mg + 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min powinien być stosowany wyłącznie w zapobieganiu zakażeniom związanym z zabiegami operacyjnymi, kiedy należy go podać w pojedynczej infuzji.

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 dożylnego.

Produkt Augmentin 2000 mg + 200 mg należy podawać w infuzji dożylnej w czasie 30 do 40 minut. Produkt Augmentin nie jest przeznaczony do podawania domięśniowego.

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 zamianę stosowanego połączenia amoksycyliny z kwasem klawulanowym na samą amoksycylinę, zgodnie z oficjalnymi wytycznymi.

Zastosowanie tej postaci leku Augmentin może nie być właściwe w przypadku wysokiego ryzyka, że oporność przypuszczalnego drobnoustroju na antybiotyki beta-laktamowe nie jest wywołana przez beta-laktamazy wrażliwe na hamujące działanie kwasu klawulanowego.

Zastosowanie tej postaci leku Augmentin, w zalecanych dawkach do 1000 mg + 100 mg co 8 godzin może nie być właściwe w leczeniu zakażeń wywołanych *S. pneumoniae* opornego na penicylinę. Wymagane jest zastosowanie dawki co najmniej 2000 mg + 200 mg co 12 godzin w celu pokrycia tego drobnoustroju.

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

Należy unikać stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym, jeśli podejrzewa się mononukleozę zakaźną, ponieważ u pacjentów z mononukleozą zakaźną stwierdzono związek pomiędzy występowaniem odropodobnych wysypek, a zastosowaniem amoksycyliny.

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 z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować do stopnia niewydolności (patrz punkt 4.2).

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.

Ten produkt leczniczy zawiera w każdej fiolce lub butelce 125,9 mg (5,5 mmola) sodu. Należy wziąć to pod uwagę, u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Ten produkt leczniczy zawiera w każdej fiolce lub butelce 39,3 mg (1,0 mmola) potasu. Należy wziąć to pod uwagę, u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek lub kontrolujących zawartość potasu w diecie.

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 Cięża 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 immunologicznego¹⁰</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
Drgawki ²	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	
Zakrzepowe zapalenie żył ³	Rzadko
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
Biegunka	Często
Nudności	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często
Niestrawność	Niezbyt często
Związane z antybiotykiem zapalenie jelita grubego ⁴	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT ⁵	Niezbyt często
Zapalenie wątroby ⁶	Częstość nieznana
Żółtaczka zastoinowa ⁶	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej⁷</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) ⁹	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	
Śródmiąższowe zapalenie nerek	Częstość nieznana
Krystaluria ⁸	Częstość nieznana

¹ Patrz punkt 4.4.

² Patrz punkt 4.4.

³ W miejscu wstrzyknięcia.

⁴ W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4).

⁵ Umiarkowane zwiększenie AST i (lub) ALT obserwowano u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi, ale istotność tych obserwacji nie jest znana.

⁶ Te zdarzenia zauważono w przypadku stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4).

⁷ Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek skórnej reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).

⁸ Patrz punkt 4.9.

⁹ Patrz punkt 4.4.

¹⁰ 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

Amoksycylina 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.

Amoksycylina podlega rozkładowi przez beta-laktamazy wytwarzane przez oporne 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).

Drobnoustroj	Wartości graniczne wrażliwości(µg/ml) ¹		
	Wrażliwy	Pośredni ²	Oporny
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤4	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤4	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤2	-	>2
Gronkowce koagulazo-ujemne 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-ujemne bakterie beztlenowe ¹	≤4	8	>8
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe ¹	≤4	8	>8
Wartości graniczne nie związane z gatunkiem ¹	≤2	4-8	>8

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 dla szczepów opornych R >8 mg/l zapewniają, że wszystkie wyizolowane szczepy, w których występują mechanizmy oporności są określane jako oporne.

⁵ Wartości graniczne w tabeli są oparte na wartościach granicznych penicyliny benzylowej.

Częstość występowania oporności wybranych gatunków może zmieniać się z upływem czasu i być różna w różnych rejonach geograficznych. Należy odnieść się do lokalnych danych dotyczących oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć opinii specjalistycznej, 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>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę)§
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> i inne paciorkowce beta-hamolizujące
Grupa <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</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>Bakterie beztlenowe</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella spp.</i>
<u>Szczepy, w których może wystąpić problem oporności nabytej</u>
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Drobnoustroje z opornością wrodzoną</u>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Inne drobnoustroje</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
\$ Naturalna pośrednia wrażliwość i brak nabytego mechanizmu oporności. £ Wszystkie gronkowce oporne na metycylinę są oporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym. § Wszystkie szczepy z opornością na amoksycylinę nie wynikającą z wytwarzania beta-laktamaz są oporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym. ¹ Stosowanie tej postaci amoksycyliny z kwasem klawulanowym może nie być właściwe w leczeniu zakażeń opornego na penicylinę <i>Streptococcus pneumoniae</i> (patrz punkty 4.2 i 4.4). ² W niektórych krajach UE zgłaszano występowanie szczepów o zmniejszonej wrażliwości u więcej niż 10% szczepów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Poniżej przedstawiono wyniki farmakokinetyczne z badań, w których preparat amoksycylina i kwas klawulanowy był podawany zdrowym ochotnikom 2000 mg + 200 mg jako trwająca powyżej 30 minut infuzja dożylna.

Średnie ($\pm$ SD) parametry farmakokinetyczne <i>Infuzja dożylna trwająca powyżej 30 min</i>					
Podana dawka	Amoksycylina				
	Dawka	Średnie szczytowe stężenie w surowicy ($\mu\text{g/ml}$)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Wydalanie z moczem (%, 0 to 6 h)
Amoksycylina					
AMX + CA 2000 mg + 200 mg	2000 mg	105,4	-	76,3	74,7
Kwas klawulanowy					
AMX + CA 2000 mg + 200 mg	200 mg	13,9 $\pm 2,8$	-	18,2 $\pm 3,0$	51,4
AMX – amoksycylina, CA – kwas klawulanowy					

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 w czasie pierwszych 6 godzin od momentu podania dawki 500 mg + 100 mg lub dawki 1000 mg + 200 mg we wstrzyknięciu dożylnym bolus. 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.

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 niepożądaną 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

Nie dotyczy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Postaci dożylnych preparatu Augmentin nie należy mieszać z preparatami krwi ani innymi płynami zawierającymi białka, takimi jak hydrolizaty białkowe ani z emulsjami tłuszczowymi przeznaczonymi do podawania dożylnego. Jeśli preparat Augmentin został zalecony przez lekarza równocześnie z antybiotykiem aminoglikozydowym, obu antybiotyków nie należy mieszać w strzykawce, w pojemniku z płynem do wlewu dożylnego ani w przyrządzie do przetaczania płynów infuzyjnych, gdyż w tych warunkach może dojść do utraty aktywności antybiotyku aminoglikozydowego.

Roztworów preparatu Augmentin nie należy mieszać z preparatami, przeznaczonymi do podawania dożylnego, zawierającymi glukozę, dekstran lub wodorowęglany.

6.3 Okres ważności

Proszek w butelce
2 lata.

Trwałość sporządzonych roztworów

Roztwór do infuzji dożylniej

Wykazano, że trwałość fizykochemiczna po sporządzeniu wynosi 1 godzinę w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozpuszczony produkt (1 butelka ze 100 ml płynu do infuzji) należy zużyć natychmiast po przygotowaniu. Jeżeli nie został zużyty natychmiast po przygotowaniu, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

Lek Augmentin do infuzji można przygotować z zastosowaniem różnych płynów do infuzji. Właściwe stężenie roztworu antybiotyku do infuzji jest zachowane w temperaturze pokojowej (25°C), w przypadku zastosowania zalecanej objętości jednego z podanych w tabeli poniżej płynów infuzyjnych. Po sporządzeniu, podawanie leku Augmentin w postaci infuzji dożylniej należy zakończyć nie później niż w czasie podanym poniżej.

<u>Infuzja dożylna</u>	<u>Okres trwałości w temperaturze 25°C</u>
Woda do wstrzykiwań	1 godzina
Roztwór chlorku sodu do infuzji (0.9% w.v)	1 godzina
Roztwór mleczanu sodu do infuzji (1/6 molarny)	1 godzina
Płyn Ringera	1 godzina
Płyn Ringera z mleczanem: płyn Hartmanna	1 godzina

Trwałość roztworów produktu Augmentin do podawania dożylnego jest zależna od stężenia. W przypadku zastosowania roztworów o większym stężeniu, okres trwałości roztworu zmienia się.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Warunki przechowywania sporządzonego produktu leczniczego patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka (infuzyjna) szklana zabezpieczona gumowym korkiem i aluminiowym kapslem w tekturowym pudełku.

Opakowanie: 1 butelka infuzyjna.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Sporządzanie roztworów do wstrzykiwań dożylnych

Augmentin 2000 mg + 200 mg nie jest przeznaczony do podawania w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego. Powinien być podawany w infuzji dożylnej.

Sporządzanie roztworów do infuzji dożylnej

Produkt Augmentin, 2000 mg + 200 mg, należy rozpuścić w 20 ml (to jest objętość minimalna) rozpuszczalnika. W trakcie przygotowywania roztworu może przejściowo pojawić się różowe zabarwienie. Sporządzone roztwory są zwykle bezbarwne lub o barwie jasnosłomkowej. Sporządzony roztwór należy natychmiast dodać do 100 ml płynu infuzyjnego używając miniworka lub biurety zestawu do wlewów.

Fiolki Augmentin nie są przeznaczone do wielokrotnego użytku.

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

9644

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

05 grudnia 2002 / 22 sierpnia 2007

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