

1. A GYÓGYSZER NEVE

Augmentin 250 mg/125 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg amoxicillinnek megfelelő amoxicillin-trihidrátot és 125 mg klavulánsavnak megfelelő kálium-klavulanátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér vagy csaknem fehér színű, ovális alakú, az egyik oldalán mélynyomású „Augmentin” jelöléssel ellátott filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Augmentin a következő fertőzések kezelésére javallott felnőtteknek és gyermekeknek (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont):

- Akut bakteriális sinusitis (megfelelően diagnosztizált).
- Cystitis.
- Pyelonephritis.
- Cellulitis.
- Állatharapások.
- Kiterjedt cellulitisszel járó súlyos fogtályogok.

Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos útmutatást.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A dózisok mindig az amoxicillin/klavulánsav-tartalomra vonatkoznak, kivéve, amikor a dózisok csak az egyes összetevőkre vannak megadva.

Az egyes fertőzések kezelésére alkalmazandó Augmentin- dózis megállapításánál a következőket kell figyelembe venni:

- A feltételezett kórokozók és azok várható érzékenysége az antibakteriális szerekre (lásd 4.4 pont).
- A fertőzés súlyossága és helye.
- A beteg életkora, testtömege és veseműködése, az alábbiak szerint.

A szükségletnek megfelelően mérlegelni kell az alternatív Augmentin készítmények (pl. amelyekben nagyobb amoxicillin dózis van, és/vagy különböző az amoxicillin és klavulánsav arány) alkalmazását (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Felnőtteknél és 40 kg-os vagy ennél nagyobb testtömegű gyermekeknél ezzel az Augmentin készítménnyel 750 mg amoxicillin/375 mg klavulánsav teljes napi dózis érhető el az alábbiakban javasolt adagolás esetén.

Amennyiben az amoxicillin magasabb napi dózisára van szükség, ajánlatos egy másik Augmentin készítményt választani, elkerülve a klavulánsav szükségtelenül magas napi dózisban történő alkalmazását (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A kezelés a beteg újabb felülvizsgálata nélkül legfeljebb 14 napig folytatható.

Felnőttek és 40 kg-os vagy ennél nagyobb testtömegű gyermekek

Egy tabletta naponta háromszor.

40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek

Az Augmentin 250 mg/125 mg filmtabletta 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek nem javasolt.

Idősek

Dózismódosítás nem szükséges.

Vesekárosodás

Az dózismódosítás a legnagyobb ajánlott amoxicillin-szinttől függ.

Nem szükséges a dózis módosítása 30 ml/perc feletti kreatinin-clearance (CrCl) esetén.

Felnőttek és 40 kg-os vagy ennél nagyobb testtömegű gyermekek

CrCl: 10-30 ml/perc	250 mg/125 mg naponta kétszer
CrCl < 10 ml/perc	250 mg/125 mg naponta egyszer
Hemodialízis	Két 250 mg/125 mg-os dózis 24 óránként, továbbá két 250 mg/125 mg-os dózis a dialízis alatt, a dialízis végén megismételve (mivel az amoxicillin és a klavulánsav szérumkoncentrációja egyaránt csökken)

40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek

Az amoxicillint és klavulánsavat 2:1 arányban tartalmazó Augmentin készítmények nem ajánlottak olyan 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek, akiknek kreatinin-clearance-e alacsonyabb, mint 30 ml/perc, mivel nincsenek dózismódosításra vonatkozó adatok. Ilyen betegeknek az amoxicillint és klavulánsavat 4:1 arányban tartalmazó Augmentin készítmények javasolhatók.

Májkárosodás

A készítmény adagolása fokozott elővigyázatosságot igényel a májfunkció rendszeres ellenőrzése mellett (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Az Augmentin szájon át történő alkalmazásra szolgál.

Az Augmentin-t étkezés közben kell bevenni az esetleges gasztrointesztinális intolerancia minimálisra csökkentése érdekében.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival, bármelyik penicillinnel vagy a gyógyszer 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos, azonnali típusú túlérzékenységi reakció (pl. anaphylaxia) az anamnézisben egy másik béta-laktám-típusú szerrel (pl. cefalosporin, karbapenem vagy monobaktám) szemben.

Amoxicillin/klavulánsavval összefüggésbe hozható icterus/májkárosodás az anamnézisben (lásd 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az amoxicillin/klavulánsav-terápia megkezdése előtt alaposan tájékozódni kell, hogy a kórelőzményben előfordult-e túlérzékenységi reakció penicillinekre, cefalosporinokra vagy egyéb béta-laktám típusú hatóanyagokra (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Súlyos, és néha halálos túlérzékenységi reakciókat (beleértve az anaphylactoid és a bőrt érintő súlyos mellékhatásokat is) jelentettek penicillin-terápiával kezelt betegeknél. Ezek a reakciók nagyobb valószínűséggel fordulnak elő olyan egyéneknél, akiknek anamnézisében penicillin túlérzékenység szerepel, illetve atópiás személyeknél. Ha allergiás reakció jelentkezik, az amoxicillin/klavulánsav-kezelést azonnal le kell állítani, és megfelelő alternatív terápiát kell indítani.

Amennyiben egy fertőzéstől bebizonyosodik, hogy amoxicillin-érzékeny mikroorganizmus(ok) okozta/okozták, meg kell fontolni az átállást amoxicillin/klavulánsavról amoxicillinre, a hivatalos ajánlások szerint.

Ez az Augmentin készítmény nem alkalmazható olyan esetekben, amikor nagy a kockázata annak, hogy a feltételezett kórokozók csökkent érzékenységűek vagy rezisztensek a béta-laktám szerekkel szemben, és ezt nem a klavulánsav gátló hatására érzékeny béta-laktamázok közvetítik (pl. a penicillinre nem érzékeny *S. pneumoniae*).

Convulsiók fordulhatnak elő károsodott vesefunkciójú betegek esetén, vagy olyanoknál, akik nagy dózisokat kapnak (lásd 4.8 pont).

Mononucleosis infectiosa gyanúja esetén az amoxicillin/klavulánsav alkalmazását kerülni kell, mivel ilyen betegeknél az amoxicillin adása során morbilliform bőrkiütések jelentkezhetnek.

Amoxicillin és allopurinol egyidejű alkalmazása fokozhatja az allergiás bőrreakciók előfordulásának gyakoriságát.

A készítmény tartós alkalmazása esetenként a nem-érzékeny organizmusok elszaporodását okozhatja.

A terápia kezdetén előforduló, lázzal járó, pustulákkal kísért generalizált erythema az akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) tünete lehet (lásd 4.8 pont). Ha ilyen reakció előfordul, az Augmentin-t le kell állítani, és minden további amoxicillin-kezelés ellenjavallt.

Az amoxicillin/klavulánsav bizonyítottan májkárosodásban szenvedő betegeknél csak óvatosan adható (lásd 4.2, 4.3 és 4.8 pont).

A májat érintő események túlnyomórészt férfiakban és időskorúakban fordultak elő, és az elhúzódó kezeléssel lehetnek összefüggésben. Ilyen eseteket nagyon ritkán jelentettek gyermekeknél. A jelek és tünetek minden betegcsoportban általában a kezelés alatt, vagy röviddel a kezelés megkezdése után jelentkeznek, de egyes esetekben csak hetekkel a kezelés befejezése után lépnek csak fel. Általában reverzibilisek. A májat érintő események súlyosak is lehetnek, és rendkívül ritka esetben haláleseteket

is jelentettek. Ezekben az esetekben majdnem mindig súlyos alapbetegség állt a háttérben, vagy a beteg egyidejűleg egyéb, bizonyítottan potenciális májkárosító gyógyszert is szedett (lásd 4.8 pont).

Szinte mindegyik antibakteriális szer, beleértve az amoxicillint esetében leírtak az antibiotikum-kezeléssel összefüggő colitist, melynek súlyossága az enyhétől az életet veszélyeztetőig terjedhet (lásd 4.8 pont). Ezért fontos antibiotikum kezelés alatt vagy után jelentkező hasmenés esetén erre a diagnózisra is gondolni. Antibiotikum kezeléssel összefüggő colitis előfordulása esetén az amoxicillin/klavulánsav alkalmazását azonnal le kell állítani, orvos tanácsát kell kérni, és megfelelő kezelést kell indítani. Antiperisztaltikus gyógyszerek alkalmazása ebben az esetben ellenjavallt!

Hosszan tartó kezelés esetén ajánlott időszakosan ellenőrizni a vese, a máj és a vérképzőrendszer működését.

Amoxicillin/klavulánsavval kezelt betegnél ritkán a protrombin-idő megnyúlását észlelték. Antikoagulánsok egyidejű alkalmazása esetén megfelelő monitorozás szükséges. Az orális antikoagulánsok dózisének módosítására lehet szükség a kívánt véralvadási szint fenntartásához (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagolást a károsodás mértékének megfelelően kell módosítani (lásd 4.2 pont).

Csökkent mennyiségű vizeletet ürítő betegeknél, főleg parenterális adagolás esetén nagyon ritkán előfordult crystalluria. Nagy amoxicillin dózisok alkalmazása esetén tanácsos a megfelelő folyadékbevitelt és a vizeletürítést folyamatosan biztosítani az amoxicillin-crystalluria elkerülése érdekében. A hólyagkatéterezett betegeknél a katéter átjárhatóságát szabályos időközönként ellenőrizni kell (lásd 4.9 pont).

Amoxicillin-terápia során a glükóz vizeletből történő kimutatásához minden esetben enzimátikus glükóz-oxidáz módszereket kell használni, mivel a nem-enzimátikus módszerek álpozitív eredményt adhatnak.

A klavulánsav jelenléte az Augmentin-ben az IgG és az albumin vörösvértest-membránhoz való nem specifikus kötődését okozhatja, ami álpozitív eredményt ad Coombs teszt alkalmazása esetén.

Amoxicillin/klavulánsav-kombinációval kezelt betegeknél pozitív teszteredményekről számoltak be a Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA tesztjét használva, holott a betegeket később *Aspergillus*-fertőzéstől mentesnek találták. Beszámoltak keresztreakciókról a nem-*Aspergillus* poliszacharidok és polifuranózok között a Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA tesztjével. Ezért az amoxicillin/klavulánsavval kezelt betegek pozitív teszteredményeit óvatosan kell értelmezni, és más diagnosztikai módszerrel kell igazolni.

4.5 Gyógyszerkölesönhatások és egyéb interakciók

Orális antikoagulánsok

A gyakorlatban széles körben alkalmaznak együtt orális antikoagulánsokat és penicillin antibiotikumokat anélkül, hogy kölcsönhatást észleltek volna. Azonban a szakirodalom ismer olyan eseteket, amikor acenokumarolra vagy warfarinra állított betegeknél megnőtt az International Normalised Ratio (INR) értéke, azután hogy amoxicillint kaptak. Ha az együttes alkalmazásra szükség van, a protrombin idő illetve az INR gondos monitorozása szükséges, az amoxicillin szükség szerinti hozzáadásával vagy megvonásával. Emellett az orális antikoagulánsok dózismódosítására is szükség lehet (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Metotrexát

A penicillinek csökkenthetik a metotrexát eliminációját, ami potenciális toxicitás-növekedést okozhat.

Probenecid

A készítmény probeneciddel történő egyidejű alkalmazása nem ajánlott. A probenecid csökkenti az amoxicillin renális tubuláris szekrécióját. Probenecid és Augmentin egyidejű alkalmazása az amoxicillin vérszintjének megemelkedését és elhúzódását eredményezheti, de nem befolyásolja a klavulánsav vérszintjét.

Mikofenolát-mofetil

A mikofenolát-mofetilt kapó betegeknél a mikofenolsav (MPA) aktív metabolit adagolás előtti koncentrációjának kb. 50%-os csökkenését jelentették a *per os* adott amoxicillin és klavulánsav bevitelét követően. Az adagolás előtti szintek változása nem feltétlenül tükrözi pontosan az általános MPA expozíció változásait. Ezért normális esetben nem kell feltétlenül módosítani a mikofenolát-mofetil dózisát a graft diszfunkcióra utaló klinikai bizonyíték hiányában. Azonban szoros klinikai megfigyelés szükséges a kombináció alkalmazása során és röviddel az antibiotikum-kezelést követően.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). Az amoxicillin/klavulánsav humán terhességben való alkalmazásával kapcsolatban rendelkezésre álló kevés számú adat nem utal a congenitalis malformációk nagyobb kockázatára. Egy idő előtti burokrepedést elszenvedő nők bevonásával végzett vizsgálat eredményei alapján arról számoltak be, hogy a profilaktikus amoxicillin/klavulánsav-kezelés következtében újszülöttekben fokozódhat a nekrotizáló enterocolitis kockázata. Ezért a készítmény alkalmazása terhesség alatt kerülendő, kivéve, ha az orvos azt nélkülözhetetlennek tartja.

Szoptatás

Mindkét hatóanyag kiválasztódik az anyatejbe (a klavulánsav hatása szoptatott csecsemők esetében nem ismert). Ezért szoptatott csecsemőknél előfordulhat hasmenés és a nyálkahártya gombás fertőzése, ilyen esetekben a szoptatást abba kell hagyni. A szenzibilizálás lehetőségével számolni kell. Az amoxicillin/klavulánsav szoptatás alatt csak akkor alkalmazható, ha a kezelőorvos kellőképpen mérlegelte a terápia előny/kockázat arányát.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Nemkívánatos hatások azonban előfordulhatnak (pl. allergiás reakciók, szédülés, convulsiók), melyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A leggyakrabban észlelt gyógyszer mellékhatások a hasmenés, a hányinger és a hányás.

Az Augmentin-nel folytatott klinikai vizsgálatokból és posztmarketing megfigyelésekből származó gyógyszer mellékhatások a MedDRA szervendszerek szerinti csoportosítása alapján az alábbiakban vannak felsorolva.

A nemkívánatos hatások gyakoriság szerinti besorolására az alábbi kifejezések szolgálnak.

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

<u>Fertőző betegségek és parazitaferőzések</u>	
Mucocutan candidiasis	Gyakori
A nem-érzékeny mikroorganizmusok elszaporodása	Nem ismert
<u>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</u>	
Reverzibilis leukopenia (beleértve a neutropeniát)	Ritka
Thrombocytopenia	Ritka
Reverzibilis agranulocytosis	Nem ismert
Haemolyticus anaemia	Nem ismert
Megnyúlt vérzési idő és protrombin idő ¹	Nem ismert
<u>Immunrendszeri betegségek és tünetek¹⁰</u>	
Angioneurotikus oedema	Nem ismert
Anaphylaxia	Nem ismert
Szérumbetegséghez hasonló tünetek	Nem ismert
Túlérzékenységi vasculitis	Nem ismert
<u>Idegrendszeri betegségek és tünetek</u>	
Szédülés	Nem gyakori
Fejfájás	Nem gyakori
Reverzibilis hiperaktivitás	Nem ismert
Convulsiók ²	Nem ismert
Asepticus meningitis	Nem ismert
<u>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</u>	
Hasmenés	Nagyon gyakori
Hányinger ³	Gyakori
Hányás	Gyakori
Emésztési zavarok	Nem gyakori
Antibiotikum-terápiával összefüggő colitis ⁴	Nem ismert
Fekete szőrös nyelv	Nem ismert
<u>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</u>	
SGOT- és/vagy SGPT-értékek emelkedése ⁵	Nem gyakori
Hepatitis ⁶	Nem ismert
Cholestaticus icterus ⁶	Nem ismert
<u>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei⁷</u>	
Bőrkiütés	Nem gyakori
Pruritus	Nem gyakori

Urticaria	Nem gyakori
Erythema multiforme	Ritka
Stevens-Johnson szindróma	Nem ismert
Toxikus epidermális necrolysis	Nem ismert
Bullosus exfoliativ dermatitis	Nem ismert
Akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) ⁹	Nem ismert
Gyógyszerreakció eozinofiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS szindróma)	Nem ismert
<u>Vese-és húgyúti betegségek és tünetek</u>	
Interstitialis nephritis	Nem ismert
Crystalluria ⁸	Nem ismert
¹ Lásd 4.4 pont. ² Lásd 4.4 pont. ³ A hányinger többnyire nagy <i>per os</i> dózisok esetén jelentkezik. Amennyiben gyomor-bélpanaszok jelentkeznek, azok enyhíthetők az amoxicillin/klavulánsav étkezés közben történő alkalmazásával. ⁴ Beleértve a pseudomembranosus colitist és a haemorrhagiás colitist is (lásd 4.4 pont). ⁵ Az SGOT- és/vagy SGPT-értékek mérsékelt emelkedését figyelték meg béta-laktám antibiotikumokkal kezelt betegeknél, de ezen megfigyelések klinikai jelentősége még nem tisztázott. ⁶ Ezeket a tüneteket egyéb penicillinekkal és cefalosporinokkal kapcsolatban figyelték meg (lásd 4.4 pont). ⁷ Ha bármilyen túlérzékenységi bőrreakció lép fel, a kezelést abba kell hagyni (lásd 4.4 pont). ⁸ Lásd 4.9 pont. ⁹ Lásd 4.4 pont. ¹⁰ Lásd 4.3 és 4.4 pont.	

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolás jelei és tünetei

Gastrointestinalis tünetek, valamint a víz- és elektrolit háztartás zavarai jelentkezhetnek. Megfigyeltek amoxicillin-crystalluriát, amely néhány esetben veseelégtelenséghez vezetett (lásd 4.4 pont).

Convulsiók előfordulhatnak beszűkült vesefunkciójú vagy nagy dózisokkal kezelt betegeknél.

Az amoxicillin hólyagkatéterben való lerakódásáról számoltak be, elsősorban nagy dózisok intravénás alkalmazása után. A katéterek átjárhatóságát időről-időre ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).

A mérgezés kezelése

Gastrointestinalis tünetek esetén tüneti kezelés alkalmazható, figyelemmel a víz- és elektrolit háztartás egyensúlyára.

Az amoxicillin/klavulánsav hemodialízissal eltávolítható a keringésből.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Penicillinek kombinációi, beleértve a béta-laktamáz inhibitorokat;
ATC kód: J01CR02

Hatásmechanizmus

Az amoxicillin félszintetikus penicillin (béta-laktám antibiotikum), mely a bakteriális peptidoglikán bioszintézis folyamatában egy vagy több enzimet gátol (ezeket gyakran penicillin-kötő fehérjének – penicillin-binding proteins, PBS – nevezik). A peptidoglikán a bakteriális sejttel szerves része és a peptidoglikán-szintézis gátlása gyengíti a sejtfalat, amit rendszerint a sejt lízise és a baktérium pusztulása követ.

Az amoxicillin érzékeny a rezisztens baktériumok által termelt béta-laktamázok bontó hatására, így önmagában az amoxicillinnek a hatásspektrumába az ilyen enzimeket termelő mikroorganizmusok nem tartoznak bele.

A klavulánsav a penicillinekkel szerkezetileg rokon béta-laktám, és egyes béta-laktamáz enzimek inaktiválásával akadályozza meg az amoxicillin inaktiválódását. A klavulánsavnak önmagában nem fejt ki klinikailag hasznos antibakteriális hatást.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Az amoxicillin hatékonyságát meghatározó legfontosabb tényező az, hogy a szérum koncentráció mennyi ideig haladja meg a minimális gátló koncentrációt ($T > MIC$).

Rezisztencia mechanizmusok

Az amoxicillin/klavulánsavval szembeni rezisztencia két fő mechanizmusa:

- Olyan bakteriális béta-laktamázok általi inaktiválás, melyeket a klavulánsav nem gátol, ideértve a B, C és D osztályt is.
- A penicillin-kötő fehérjék (PBP) megváltozása, ami csökkenti az antibakteriális szer célpont iránti affinitását.

A baktériumok impermeabilitása és az efflux pumpa mechanizmusok okozhatják vagy segíthetik a bakteriális rezisztencia kialakulását, különösen a Gram-negatív baktériumok esetében.

Határértékek

Az amoxicillin/klavulánsav kombináció MIC határértékeit a European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) határozza meg.

Mikroorganizmus	Érzékenységi határértékek (µg/ml)		
	Érzékeny	Mérsékeltlen érzékeny	Rezisztens
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤2	-	>2
Koaguláz-negatív staphylococcusok ²	≤0,25		>0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤4	8	>8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> csoport ⁵	≤0,25	-	>0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤0,5	1-2	>2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	>8
Gram-negatív anaerobok ¹	≤4	8	>8
Gram-pozitív anaerobok ¹	≤4	8	>8
Speciestől független határértékek ¹	≤2	4-8	>8

¹ A jelentett értékek az amoxicillin koncentrációkra vonatkoznak. Érzékenységi vizsgálat céljára a klavulánsav koncentrációt 2 mg/l-ben rögzítették.

² A jelentett értékek oxacillin koncentrációk.

³ A táblázatban szereplő határértékekhez az ampicillin határértékeit vették alapul.

⁴ Az R>8 mg/l rezisztencia határérték biztosítja, hogy a rezisztencia mechanizmussal rendelkező izolátumok mind rezisztensként szerepeljen.

⁵ A táblázatban szereplő határértékekhez a benzilpenicillin határértékeit vették alapul.

A rezisztencia előfordulási gyakorisága egyes fajok esetében földrajzilag és időben változhat, és ajánlott beszerezni a helyi rezisztenciára vonatkozó adatokat, különösen akkor, amikor súlyos fertőzéseket kezelnek. Szükség esetén szakértő tanácsát kell kérni, ha a rezisztencia helyi előfordulása olyan mérvű, hogy a szer hatása legalábbis bizonyos fertőzésekben megkérdőjelezhető.

<u>Általában érzékeny fajok</u>
<u>Aerob Gram-pozitív mikroorganizmusok</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillin-érzékeny)†
Koaguláz-negatív staphylococcusok (meticillin-érzékeny)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> és más béta-haemolitikus streptococcusok
<i>Streptococcus viridans</i> csoport
<u>Aerob Gram-negatív mikroorganizmusok</u>
<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerob mikroorganizmusok</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
Prevotella spp.
<u>Fajok, melyek esetében a szerzett rezisztencia probléma lehet</u>
<u>Aerob Gram-pozitív mikroorganizmusok</u>

<p><i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p><u>Aerob Gram-negatív mikroorganizmusok</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Eredendően rezisztens mikroorganizmusok</u></p> <p><u>Aerob Gram-negatív mikroorganizmusok</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p>§ Természetes mérsékelt érzékenység, szerzett rezisztenciamechanizmus hiányában. £ Minden meticillin-rezisztens staphylococcus rezisztens az amoxicillin/klavulánsavval szemben is. ¹ A penicillinre teljes mértékben érzékeny <i>Streptococcus pneumoniae</i> kezelhető ezzel az amoxicillin/klavulánsav készítménnyel. Azok a mikroorganizmusok, melyek bármilyen mértékben csökkent érzékenységet mutatnak a penicillinnel szemben, nem kezelhetők ezzel a készítménnyel (lásd 4.2 és 4.4 pont). ² Csökkent érzékenységű törzsekről - amelyek 10%-nál nagyobb gyakorisággal fordultak elő - számoltak be néhány EU tagországban.</p>

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az amoxicillin és a klavulánsav vizes oldatban fiziológiás pH-nál teljes mértékben disszociál. *Per os* adva mindkét komponens gyorsan és jól felszívódik. *Per os* alkalmazást követően az amoxicillin és a klavulánsav biohasznosulása közel 70%. Mindkét komponensnek hasonló a plazmaprofilja, és a plazma csúcskoncentráció (T_{max}) eléréséhez szükséges idő mindkét esetben kb. 1 óra.

Az alábbi farmakokinetikai eredményeket egy olyan vizsgálatból nyerték, amelyben az egészséges önkéntesek csoportjai az amoxicillin/klavulánsavat (naponta háromszor 250 mg/125 mg tablettában) éhgyomorral kapták.

Farmakokinetikai átlagértékek (\pm SD)					
Alkalmazott hatóanyag(ok)	Dózis	C_{max}	T_{max}^*	$AUC_{(0-24óra)}$	$T_{1/2}$
	(mg)	(μ g/ml)	(óra)	(μ g.óra/ml)	(óra)
Amoxicillin					
AMX/CA 250 mg/125 mg	250	3,3 \pm 1,12	1,5 (1,0-2,0)	26,7 \pm 4,56	1,36 \pm 0,56
Klavulánsav					
AMX/CA 250 mg/125 mg	125	1,5 \pm 0,70	1,2 (1,0-2,0)	12,6 \pm 3,25	1,01 \pm 0,11
AMX – amoxicillin, CA – klavulánsav *Medián (tartomány)					

Az amoxicillin és a klavulánsav amoxicillin/klavulánsavval elért szérumszintje hasonló ahhoz, ami azonos amoxicillin illetve klavulánsav dózis *per os* adása után alakul ki.

Eloszlás

A plazmában található összes klavulánsav kb. 25%-a és a plazmában található összes amoxicillin 18%-a kötődik fehérjéhez. A látszólagos megoszlási térfogat 0,3-0,4 l/kg körül van az amoxicillin, és kb. 0,2 l/kg a klavulánsav esetében.

Intravénás alkalmazást követően mind az amoxicillint, mind a klavulánsavat kimutatták az epehólyagban, a hasi szervek szöveteiben, a bőr-, zsír- és az izomszövetekben, továbbá a szinoviális és a peritoneális folyadékokban, az epében és a gennyben. Az amoxicillin nem penetrál kellő mértékben a cerebrospinális folyadékba.

Állatkísérletek alapján szignifikáns szöveti halmozódásra utaló adat nincs egyik komponens esetében sem. Az amoxicillin, mint a legtöbb penicillin, kimutatható az anyatejben. Nyomokban a klavulánsav is kimutatható az anyatejben (lásd 4.6 pont).

Mind az amoxicillin, mind a klavulánsav átjut a placentán (lásd 4.6 pont).

Biotranszformáció

Az amoxicillin részben a vizelettel ürül, a kezdő dózis 10-25%-ának megfelelő mennyiségű inaktív penicillin-sav formájában. A klavulánsav emberben jelentős mértékben metabolizálódik, és vizelettel, széklettel, valamint szén-dioxid formájában kilégzés útján távozik.

Elimináció

Az amoxicillin főként a vesén keresztül választódik ki, ugyanakkor a klavulánsav renális és nem-renális úton egyaránt eliminálódik.

Egészséges egyéneknél az amoxicillin/klavulánsav átlagos felezési ideje megközelítőleg 1 óra, az átlagos teljes clearance pedig kb. 25 l/óra. Az amoxicillinnek megközelítőleg 60-70%-a, a klavulánsavnak kb. 40-65%-a ürül változatlan formában a vizelettel egyetlen 250 mg/125 mg-os vagy 500 mg/125 mg-os Augmentin tablettát követő első 6 órán belül. Különböző vizsgálatokban az amoxicillin 50-85%-a és a klavulánsav 27-60%-a ürült a vizelettel 24 óra leforgása alatt. A klavulánsav esetében a legnagyobb gyógyszer mennyiség az alkalmazást követő első 2 órában eliminálódik.

Probenecid és amoxicillin együttes adása késlelteti az amoxicillin kiválasztódását, de nem nyújtja meg a klavulánsav renális kiválasztását (lásd 4.5 pont).

Életkor

Az amoxicillin eliminációs felezési ideje 3 hónapos – 2 éves kisgyermekben hasonló az ennél idősebb gyermekek és felnőttek esetében észlelt értékekhez. Nagyon fiatal gyermekek esetében - ideértve a koraszülött csecsemőket is- az alkalmazás gyakorisága a születés utáni első héten nem haladhatja meg a napi kétszeri alkalmazást, a kiválasztódás renális útvonalának éretlensége miatt. Mivel az időskorú betegeknél nagyobb a valószínűsége a beszűkült vesefunkciónak, körültekintően kell az dózist kiválasztani, és hasznos lehet a veseműködés monitorozása.

Nemek

Egészséges férfiaknak és nőknek *per os* adva az amoxicillin/klavulánsavat, a nemük jelentős mértékben nem befolyásolta sem az amoxicillin, sem a klavulánsav farmakokinetikáját.

Vesekárosodás

Az amoxicillin/klavulánsav teljes szérum clearance-e a veseműködés csökkenésével arányosan csökken. A gyógyszer-clearance csökkenése kifejezettebb az amoxicillin, mint a klavulánsav esetében, mivel az amoxicillin nagyobb arányban választódik ki a vesén keresztül. Ezért vesekárosodás esetén olyan adagolást kell választani, amely megakadályozza az amoxicillin nemkívánatos felhalmozódását, de ugyanakkor biztosítja a megfelelő klavulánsav-szinteket (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél a készítmény fokozott elővigyázatossággal adható, a májfunkció rendszeres ellenőrzése mellett.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A farmakológiai biztonságossági, genotoxicitási, és reprodukciós toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokban az amoxicillin/klavulánsav kutyáknál gyomorirritációt, hányást és a nyelv elszíneződését okozta.

Karcinogenitási vizsgálatokat amoxicillin/klavulánsavval nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Magnézium-sztearát

Karboximetil-keményítő-nátrium (A típusú)

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Mikrokristályos cellulóz

Filmbevonat

Titán-dioxid (E171)

Hipromellóz

Makrogol (4000, 6000)

Dimetikon

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

A nedvszívó tasakban levő tablettákat felbontástól számítva 30 napon belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium PVC/PVdC buborékcsomagolás laminált alumínium tasakban, amely nedvszívó zacskót és 21 tablettát tartalmaz, és amelyet nedvszívó tasakcsomagolásnak (DPP – dessicated pouch pack) neveznek.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✖ (egy kereszt)

Osztályozás: **II. csoport**

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

GlaxoSmithKline Kft., 1124 Budapest, Csörsz u. 43.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

OGYI-T-1352/03

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1988. november 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. november 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2018. 03. 01.