

1. A GYÓGYSZER NEVE

Augmentin 125 mg/31,25 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Augmentin 125 mg/31,25 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

A belsőleges szuszpenzió elkészítés után 25 mg amoxicillin (amoxicillin-trihidrát formájában) és 6,25 mg klavulánsavat (kálium-klavulanát formájában) tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok:

2,5 mg aszpartám (E951) milliliterenként.

Maltodextrint (glükózt) tartalmaz.

Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

A belsőleges szuszpenzió elkészítés után 50 mg amoxicillint (amoxicillin-trihidrát formájában) és 12,5 mg klavulánsavat (kálium-klavulanát formájában) tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok:

2,5 mg aszpartám (E951) milliliterenként.

Maltodextrint (glükózt) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Augmentin 125 mg/31,25 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

Por belsőleges szuszpenzióhoz.

Csaknem fehér színű por.

Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

Por belsőleges szuszpenzióhoz.

Csaknem fehér színű por.

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 pontok):

- Akut bakteriális sinusitis (megfelelően diagnosztizált).
- Akut otitis media.
- Krónikus bronchitis akut exacerbációja (megfelelően diagnosztizált).
- Közösségben szerzett pneumonia.
- Cystitis.
- Pyelonephritis.
- Bőr- és lágyrész fertőzések, főként a cellulitis, az állatharapások, a kiterjedt cellulitisszel járó súlyos fogtályogok.
- Csont- és ízületi fertőzések, főként az osteomyelitis.

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 patogének 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 pontok).

Felnőtteknél és 40 kg-os vagy ennél nagyobb testtömegű gyermekeknél ezzel az Augmentin készítménnyel 1500 mg amoxicillin/375 mg klavulánsav teljes napi dózis érhető el az alábbiakban javasolt adagolás esetén.

40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél ezzel az Augmentin készítménnyel 2400 mg amoxicillin/600 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 pontok).

A terápia időtartamát a beteg válaszától függően kell meghatározni. Egyes fertőzések (pl. osteomyelitis) hosszabb kezelést igényelnek. A kezelés a beteg újabb felülvizsgálata nélkül legfeljebb 14 napig folytatható (a tartós kezelésre vonatkozóan lásd 4.4 pontot).

Felnőttek és 40 kg-os vagy ennél nagyobb testtömegű gyermekek

Egy 500 mg/125 mg-os dózis naponta háromszor.

40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek

20 mg/5 mg/ttkg – 60 mg/15 mg/ttkg naponta, három egyenlő dózissal osztva.

Gyermekeknek Augmentin tablettát vagy szuszpenziót adhatók.

Hat éves vagy ennél fiatalabb gyermekek kezelésére az Augmentin szuszpenzió ajánlott.

Két évesnél fiatalabb gyermekek esetében nincs klinikai adat a 4:1 arányú Augmentin készítmények napi 40 mg/10 mg/ttkg-ot meghaladó dózisaira vonatkozóan.

Időskorúak

A dózis módosítása 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	500 mg/125 mg naponta kétszer
CrCl < 10 ml/perc	500 mg/125 mg naponta egyszer
Hemodialízis	500 mg/125 mg 24 óránként, továbbá egy 500 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

CrCl 10-30 ml/perc	15 mg/3,75 mg/ttkg naponta kétszer (maximum 500 mg/125 mg naponta kétszer).
CrCl < 10 ml/perc	15 mg/3,75 mg/ttkg naponta egy dózisban beadva (maximum 500/ mg125 mg).
Hemodialízis	15 mg/3,75 mg/ttkg naponta egyszer. A hemodialízis előtt 15 mg/3,75 mg/ttkg. A gyógyszer szint keringésben való fenntartása érdekében 15 mg/3,75 mg/ttkg beadása szükséges a hemodialízis után.

Májkárosodás

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

Az alkalmazás módja

Az Augmentin szájon át történő alkalmazásra szolgál.

Az Augmentint étkezés közben kell bevenni az esetleges gasztrointesztinális intolerancia minimálisra csökkentése érdekében.

A kezelés elkezdhető parenterálisan, az iv. készítmény alkalmazási előírása szerint, majd egy orális készítménnyel folytatható.

Rázza fel, hogy a por fellazuljon, és az utasítás szerint töltsön hozzá vizet, és lefelé fordítva rázza össze!

Az üveget minden dózis előtt rázza fel (lásd 6.6 pont)!

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival, bármelyik penicillinnel, vagy a 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 pontok).

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 fertőzésről 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 érzékenységgel vagy rezisztensek a béta-laktám szerekkel szemben, és ezt nem a klavulánsav gátló hatására érzékeny béta-laktamázok közvetítik. Ez a készítmény nem alkalmazható penicillin-rezisztens *S. pneumoniae* kezelésére.

Convulsiók fordulhatnak elő károsodott vesefunkciójú betegek esetén, vagy azoknál, 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 mikroorganizmusok 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 Augmentint 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 pontok).

A májat érintő események túlnyomórészt férfiaknál és időskorúaknál 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 alaptergység állt a háttérben, vagy a beteg egyidejűleg egyéb, bizonyítottan potenciális májkárosító gyógyszerrel is szedett (lásd 4.8 pont).

Szinte mindegyik antibakteriális szer, köztük az amoxicillin, 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 dózisának módosítására lehet szükség a kívánt véralvadási szint fenntartásához (lásd 4.5 és 4.8 pontok).

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 Augmentinben 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, bár a betegeket később *Aspergillus*-fertőzéstől mentesnek találták. Beszámoltak keresztreakciókról a nem-*Aspergillus* poliszacharidok és polifuranózek 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.

Az „Augmentin 125 mg/31,25 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz” és az „Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz” milliliterenként 2,5 mg aszpartámot (E951) tartalmaz, amely fenilalanin-forrás. Ez a gyógyszer fenilketonúriában szenvedő betegeknél csak elővigyázatossággal adható.

Az „Augmentin 125 mg/31,25 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz” és az „Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz” maltodextrint (glükóz) tartalmaz. A ritka glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek nem szedhetik.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Orális antikoagulánsok

A gyakorlatban széles körben alkalmaznak együtt orális antikoagulánsokat és penicillin antibiotikumokat anélkül, hogy kölcsönhatást észlelték 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 pontok).

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 Augmentinnel történő egyidejű alkalmazása az amoxicillin vérszintjének megemelkedését és elhúzódását eredményezheti, de nem befolyásolja a klavulánsav vérszintjét.

Mikofenolát-mofetil

A mikofenolát-mofetillel kezelt 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 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 időelőtti 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 (pl. allergiás reakciók, szédülés, convulsiók) előfordulhatnak, 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 Augmentinnel folytatott klinikai vizsgálatokból és posztmarketing megfigyelésekből származó gyógyszer mellékhatások a MedDRA szervrendszerek 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 tünetcsoport	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	Gyakori
Hányinger ³	Gyakori
Hányás	Gyakori
Emésztési zavarok	Nem gyakori
Antibiotikum-terápiával összefüggő colitis ⁴	Nem ismert
Fekete szőrös nyelv	Nem ismert
Fogfelszín elszíneződése ¹¹	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

Vese-és húgyúti betegségek és tünetek	
Interstitialis nephritis	Nem ismert
Crystalluria ⁸	Nem ismert
¹ Lásd 4.4 pont. ² Lásd 4.4 pont. ³ A hányinger többnyire nagy per os 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 pontok. ¹¹ Gyermekeknél nagyon ritkán észlelték a fogfelszín elszíneződését. A megfelelő szájhigiéncia segít a fogfelszín elszíneződés megszüntetésében, mivel az elszíneződés fogkefével általában eltávolítható.	

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 Túlادagolás

A túlادagolás 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 dózissal kezelt betegeknél.

Az amoxicillin hólyagkatéterben való lerakódásáról számoltak be, elsősorban nagy dózisok intravénás alkalmazása után. A katéterek átjárhatóságát rendszeresen 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 hemodialízissel 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 klavulánsav 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, idértve 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 (mikrog/ml) ¹		
	Érzékeny	Mérsékelten érzékeny ²	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
Enterococcus ¹	≤4	8	>8
Streptococcus A, B, C, G 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

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

²A jelentett értékek oxacillin koncentrációk.

³A táblázatban szereplő határértékekhez az ampicillin határértékeit vették alapul.

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

⁵A táblázatban szereplő határértékekhez a benzilpenicillin határértékeit vették alapul.

A rezisztencia előfordulási gyakorisága egyes fajok esetében földrajzilag és időben változhat, és ajánlott beszerezni a rezisztenciára vonatkozó helyi 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.

Általában érzékeny fajok

Aerob Gram-pozitív mikroorganizmusok

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (meticillin-érzékeny)†

Koaguláz-negatív *Staphylococcus*ok (meticillin-érzékeny)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes és egyéb béta-hemolizáló *Streptococcus*ok

Streptococcus viridans csoport

Aerob Gram-negatív mikroorganizmusok

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Anaerob mikroorganizmusok

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Fajok, melyek esetében a szerzett rezisztencia probléma lehet

Aerob Gram-pozitív mikroorganizmusok

Enterococcus faecium §

Aerob Gram-negatív mikroorganizmusok

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Eredendően rezisztens mikroorganizmusok
<u>Aerob Gram-negatív mikroorganizmusok</u> Acinetobacter sp. Citrobacter freundii Enterobacter sp. Legionella pneumophila Morganella morganii Providencia spp. Pseudomonas sp. Serratia sp. Stenotrophomonas maltophilia
<u>Egyéb mikroorganizmusok</u> Chlamydophila pneumoniae Chlamydophila psittaci Coxiella burnetti Mycoplasma pneumoniae
\$Természetes mérsékelt érzékenység, szerzett rezisztencia mechanizmus hiányában. £Minden meticillin-rezisztens Staphylococcus rezisztens az amoxicillin/klavulánsavval szemben is. ¹ Azok a Streptococcus pneumoniae törzsek, amelyek rezisztensek a penicillinnel szemben, nem kezelhetők ezzel az amoxicillin/klavulánsav készítménnyel (lásd 4.2 és 4.4 pontok). ² Csökkent érzékenységű törzsekről - amelyek 10%-nál nagyobb gyakorisággal fordultak elő - számoltak be néhány EU országban.

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 500 mg/125 mg tablettában) éhgyomorra kapták.

Farmakokinetikai középértékek (\pm SD)					
Alkalmazott hatóanyag(ok)	Dózis (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max}^* (óra)	AUC _(0-24óra) (μ g.óra/ml)	T 1/2 (óra)
Amoxicillin					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 \pm 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 \pm 8,87	1,15 \pm 0,20
Klavulánsav					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 \pm 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 \pm 3,86	0,98 \pm 0,12
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 synovialis 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 penicillinsav formájában. A klavulánsav emberben jelentős mértékben metabolizálódik, és a vizelettel, a 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 egyénekben 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 tablettá beadását 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 kisgyermekekben 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 a dózist kiválasztani, és hasznos lehet a veseműködés monitorozása.

Nemek

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

Vesekárosodás

Az amoxicillin/klavulánsav teljes szérumszint 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 betegeknek a készítmény fokozott elővigyázatossággal adható, a májfunkció rendszeres monitorozása mellett.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

Karcinogenitási vizsgálatokat az amoxicillin/klavulánsavval vagy annak összetevőivel nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Augmentin 125 mg/31,25 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

Aszpartám (E951)

xantán gumi

szilícium-dioxid

vízmentes kolloid szilícium-dioxid

borostyánkősav

hipromellóz

(maltodextrin összetevőt tartalmazó) száraz narancs aroma 1

(maltodextrin összetevőt tartalmazó) száraz narancs aroma 2

(maltodextrin összetevőt tartalmazó) száraz málna aroma

(maltodextrin összetevőt tartalmazó) száraz „Arany szirup aroma”

Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

Aszpartám (E951)

xantán gumi

szilícium-dioxid

vízmentes kolloid szilícium-dioxid

borostyánkősav

hipromellóz

(maltodextrin összetevőt tartalmazó) száraz narancs aroma 1

(maltodextrin összetevőt tartalmazó) száraz narancs aroma 2

(maltodextrin összetevőt tartalmazó) száraz málna aroma,

(maltodextrin összetevőt tartalmazó) száraz „Arany szirup aroma”

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Augmentin 125 mg/31,25 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

Száraz por: 2 év

Elkészített szuszpenzió: 7 nap

Az elkészített szuszpenzió 2°C – 8°C között (de nem fagyasztva) tárolandó, legfeljebb 7 napig.

6.4 Különleges tárolási előírások

Augmentin 125 mg/31,25 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

Száraz por: legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az elkészített gyógyszer tárolási körülményeit lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Augmentin 125 mg/31,25 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

100 ml szuszpenzió elkészítéséhez való port tartalmazó átlátszó üveg.

1 db port tartalmazó üveg + adagolókanál vagy adagolóphár dobozban.

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

125 mg/31,25 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz:

Használat előtt ellenőrizze a kupak épségét! Rázza fel az üveget, hogy a por fellazuljon! Töltsön hozzá vizet (az alábbiak szerint), fordítsa fel és rázza jól össze!

Hatáserősség	Elkészítéskor hozzáadandó víz térfogata (ml)	Az elkészített belsőleges szuszpenzió végtérfogata (ml)
125 mg/31,25 mg/5 ml	92	100

A szuszpenzió más módon is elkészíthető: rázza fel az üveget, hogy a por fellazuljon, majd töltsön annyi vizet az üvegbe, hogy az közvetlenül a címkén levő jel alá érjen. Lefelé fordítva jól rázza fel az üveget, majd egészítse ki vízzel pontosan a jelzésig. Fordítsa lefelé és ismét jól rázza fel!

Az üveget minden adag előtt jól rázza fel!

250 mg/62,5 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz:

Használat előtt ellenőrizze a kupak épségét! Rázza fel az üveget, hogy a por fellazuljon! Töltsön hozzá vizet (az alábbiak szerint), fordítsa fel és rázza jól össze!

Hatáserősség	Elkészítéskor hozzáadandó víz térfogata (ml)	Az elkészített belsőleges szuszpenzió végtérfogata (ml)
250 mg/62,5 mg/5 ml	90	100

A szuszpenzió más módon is elkészíthető: rázza fel az üveget, hogy a por fellazuljon, majd töltsön annyi vizet az üvegbe, hogy az közvetlenül a címkén levő jel alá érjen. Lefelé fordítva jól rázza fel az üveget, majd egészítse ki vízzel pontosan a jelzésig. Fordítsa lefelé és ismét jól rázza fel!

Az üveget minden adag előtt jól rázza fel!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó 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.
Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

OGYI-T-1352/01 (125 mg/31,25 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz)
OGYI-T-1352/02 (250 mg/62,5 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

125 mg/31,25 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. április 23.

250 mg/62,5 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1995. február 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. április 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2018. március 1.