

1. A GYÓGYSZER NEVE

Augmentin DUO 400 mg/57 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A belsőleges szuszpenzió elkészítés után 80 mg amoxicillint (amoxicillin-trihidrát formájában) és 11,4 mg klavulánsavat (kálium-klavulanát formájában) tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok

3,32 mg aszpartám (E951) milliliterenként.

Maltodextrint (glükózt) tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges szuszpenzióhoz

Fehér, vagy törtfehér színű por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Augmentin a következő fertőzések kezelésére javallott felnőtteknél és gyermekeknél. (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

- 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 kórokozók és azok várható érzékenysége az antibakteriális szerekre (lásd 4.4 pont).

OGYÉI/60070/2016

OGYÉI/58145/2017

- 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 arányuk) alkalmazását (lásd 4.4 és 5.1 pont).

40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél ezzel az Augmentin készítménnyel 1000-2800 mg amoxicillin/143-400 mg klavulánsav maximális 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 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).

40 kg-os vagy ennél nagyobb testtömegű gyermekeket a felnőttek számára ajánlott gyógyszerformával kell kezelni.

40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek:

Gyermekeknek adható Augmentin tabletta vagy szuszpenzió.

Ajánlott dózis:

- 25 mg/3,6 mg/ttkg – 45 mg/6,4 mg/ttkg naponta, két egyenlő dózissra osztva;
- legfeljebb 70 mg/10 mg/ttkg naponta, két egyenlő dózissra osztva, mérlegelhető egyes fertőzések esetén (mint pl. otitis media, sinusitis és alsó légúti fertőzések).

Két évesnél fiatalabb gyermekek esetében nincs klinikai adat a 7:1 arányú Augmentin készítmények napi 45 mg/6,4 mg/ttkg-ot meghaladó dózisaikra vonatkozóan.

Nincsenek klinikai adatok az Augmentin 7:1 készítményekkel kapcsolatban 2 hónaposnál fiatalabb gyermekekre vonatkozóan, ezért ennél a betegcsoportnál dózisajánlás nem adható.

Idősek

Dózismódosítás nem szükséges.

Vesekárosodás

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

Az amoxicillint és klavulánsavat 7:1 arányban tartalmazó Augmentin készítmények nem ajánlottak olyan betegeknek, akik kreatinin-clearance-e kisebb, mint 30 ml/perc, mivel nincsenek dózismódosításra vonatkozó ajánlások.

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.

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

Rázza fel, hogy a por fellazuljon, 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 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 rezisztensek a béta-laktám szerekekkel szemben, és ezt nem a klavulánsav gátló hatására érzékeny béta-laktamázok közvetítik.

Ez a készítmény nem alkalmazható penicillinrezisztens *S. pneumoniae*-fertőzés 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 után morbilliform bőrkiütések jelentkezhetnek.

Amoxicillin/klavulánsav és allopurinol egyidejű alkalmazása fokozhatja az allergiás bőrreakciók 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 betegeknek 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 hetekkel a kezelés befejezése után lépnek csak fel. Általában reverzibilisek. A májat érintő események súlyosak is lehetnek, és rendkívül ritka esetben halálesetek 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 dózisának 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 a minden esetben enzimátikus glükóz-oxidáz módszereket kell használni, mivel a nem-enzimátikus módszerek gyakran 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/klavulánsavat kombinációval kezelt betegeknél pozitív teszteredményekről számoltak be a Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA tesztjét használva, holott a betegeknél később nem igazolódott az *Aspergillus* fertőzés. Beszámoltak keresztreakciókról a nem-*Aspergillus* poliszacharidok és polifuranózok között a Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA tesztjével. Ezért az amoxicillin/klavulánsavval kezelt betegek pozitív teszt eredményeit óvatosan kell értelmezni, és más diagnosztikai módszerrel kell igazolni.

Az Augmentin DUO 400 mg/57 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz milliliterenként 3,32 mg aszpartámot (E951) tartalmaz, amely fenilalanin-forrás.

Ez a gyógyszer fenilketonúriában szenvedő betegeknek csak elővigyázatossággal adható.

Ez a gyógyszer maltodextrint (glükóz) tartalmaz. A ritkán előforduló glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek a készítményt nem szedhetik.

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 International INR gondos monitorozása szükséges, az amoxicillin szükség szerinti hozzáadásával vagy megvonásával. Emellett az orális antikoagulánsok adagmódosítására 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 időelőtti burokpedést 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 szenzibilizáció 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 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 parazita fertőzések</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 szedéséhez társuló colitis ⁴	Nem ismert
Fekete szőrös nyelv	Nem ismert
Fogfelszín elszíneződése ¹¹	Nem ismert
<u>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</u>	
GOT- és/vagy GPT-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 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 pont. ¹¹ Gyermekeknél nagyon ritkán észlelték a fogfelszín elszíneződését. A megfelelő szájhigiénia 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 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 dózissal 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 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 sejttal 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 organizmusok nem tartoznak bele.

A klavulánsav a penicillinekkal 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/farmakodinamikai 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) ¹		
	Érzékeny	Mérsékeltlen 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
<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

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 szerepeljen.
⁵A 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 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 staphylococcusok (meticillin-érzékeny)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes és más béta-haemolitikus streptococcusok

Streptococcus viridans csoport

Aerob Gram-negatív mikroorganizmusok

Capnocytophaga spp.

<p><i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Anaerob mikroorganizmusok</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Fajok, melyek esetében a szerzett rezisztencia probléma lehet</u></p>
<p><u>Aerob Gram-pozitív mikroorganizmusok</u> <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 organizmusok</u></p>
<p><u>Aerob Gram-negatív mikroorganizmusok</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Egyéb mikroorganizmusok</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Természetes mérsékelt érzékenység, szerzett rezisztencia-mechanizmus hiányában. [‡] Minden meticillin-rezisztens staphylococcus rezisztens az amoxicillin-klavulánsavval szemben is. ¹Azok a <i>Streptococcus pneumoniae</i> törzsek, amelyek rezisztensek a penicillinnel szemben, nem kezelhetők ezzel az amoxicillin-klavulánsav készítménnyel (lásd 4.2 és 4.4 pont). ²Csökkent érzékenységű törzsekről, -amelyek 10%-nál nagyobb gyakorisággal fordultak elő-, számoltak be néhány EU országban.</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 kétszer 875 mg/125 mg tablettában) éhgyomorra kapták.

Farmakokinetikai középértékek (\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 875 mg/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Klavulánsav					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 \pm 0,99	1,2 (1,0-2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \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 penicillin-sav 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 extrarenális 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 el 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, a nemük nem befolyásolta jelentős mértékben 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 nem kívánatos felhalmozódását, de ugyanakkor biztosítja a megfelelő klavulánsav-szinteket (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknek 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 gyomor irritációt, hányást és a nyelv elszíneződését okozta.

Karcinogenitási vizsgálatokat az amoxicillin/klavulánsavval nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Magnézium-sztearát, aszpartám (E951), nátrium benzoát, kroszpovidon, xantán gumi, szilícium-dioxid, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, karmellóz-nátrium, földieper aroma (maltodextrint tartalmaz).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Száraz por: 2 év

Elkészített szuszpenzió: 7 nap

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

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

107 ml-es, 147 ml-es, 190 ml-es vagy 200 ml-es átlátszó üveg, amely 35 ml, 70 ml vagy 140 ml szuszpenzió elkészítéséhez való port tartalmaz, garanciazáras, belső lakkréteggel és polivinil-klorid (PVC) vagy poliolefin bevonattal ellátott csavaros alumínium kupakkal, továbbá egy osztással ellátott műanyag adagolókanál, műanyag adagoló pohár vagy fecskendő, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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!

<u>Hatáserősség</u>	<u>Elkészítéskor hozzáadandó víz térfogata (ml)</u>	<u>Az elkészített belsőleges szuszpenzió végtérfogata (ml)</u>
400 mg/57 mg/5 ml	32	35
	64	70
	127	140

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 vagy üvegen levő jel alá érjen, és lefelé fordítva jól rázza fel! Ezután egészítse ki vízzel pontosan a jelzésig, fordítsa lefelé és ismét jól rázza fel!

Minden alkalmazás előtt alaposan rázza fel az üveget.

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-1352/05	(Augmentin DUO 400 mg/57 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz, 35 ml)
OGYI-T-1352/06	(Augmentin DUO 400 mg/57 mg/5 ml por belsőleges szuszpenzióhoz, 70 ml)

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1997. december 5.

A forgalomba hozatali engedély megújításának dátuma: 2017. január 4.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2018. 03. 01.