

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Augmentin DUO s príchuťou miešaného ovocia
400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml prášok na perorálnu suspenziu

V národných verziách SPC môže byť sila vyjadrená inak, aby vystihovala národné definície zavedené v klinickej praxi.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Po rekonštitúcii obsahuje každý ml perorálnej suspenzie amoxicilín trihydrát, čo zodpovedá 80 mg amoxicilínu a klavulanát draselný, čo zodpovedá 11,4 mg kyseliny klavulánovej.

5 ml perorálnej suspenzie obsahuje amoxicilín trihydrát, čo zodpovedá 400 mg amoxicilínu a klavulanát draselný, čo zodpovedá 57 mg kyseliny klavulánovej.

Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml perorálnej suspenzie obsahuje 2,5 mg aspartámu (E951). Príchut' v Augmentine obsahuje maltodextrín (glukózu) a benzylalkohol (0,003 mg v každom ml perorálnej suspenzie) (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu.
Biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Augmentin je indikovaný dospelým a deťom na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1):

- Akútna bakteriálna sinusitída (adekvátne diagnostikovaná)
- Akútny zápal stredného ucha
- Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (adekvátne diagnostikovaná)
- V komunite získaná pneumónia
- Cystitída
- Pyelonefritída
- Infekcie kože a mäkkých tkanív, najmä celulitída, pohryznutie zvierat'om, závažný dentálny absces so šíriacou sa celulitídou
- Infekcie kostí a kĺbov, najmä osteomyelitída

Do úvahy sa má vziať oficiálne usmernenie o náležitom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávky sú všade vyjadrené pomerom obsahu amoxicilínu/kyseliny klavulánovej, okrem prípadov, v ktorých sú dávky vyjadrené na základe obsahu jednotlivých zložky.

Dávka Augmentinu, ktorá sa zvolí na liečbu individuálnej infekcie, musí zohľadňovať:

- Predpokladané patogény a ich pravdepodobnú citlivosť na antibakteriálne látky (pozri časť 4.4)
- Závažnosť infekcie a miesto infekcie
- Vek, telesnú hmotnosť a funkciu obličiek pacienta, ako je uvedené nižšie.

V prípade potreby sa má zvážiť použitie alternatívnych foriem Augmentinu (napr. takých, ktoré poskytujú vyššie dávky amoxicilínu a/alebo odlišný pomer amoxicilínu a kyseliny klavulánovej) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pre deti vážiace < 40 kg poskytuje táto lieková forma Augmentinu maximálnu dennú dávku 1 000 – 2 800 mg amoxicilínu/143 – 400 mg kyseliny klavulánovej, keď sa podáva tak, ako je odporúčané nižšie. Ak sa usúdi, že je potrebná vyššia denná dávka amoxicilínu, odporúča sa zvoliť inú formu Augmentinu, aby sa predišlo podávaniu zbytočne vysokých denných dávok kyseliny klavulánovej (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dĺžka liečby sa má určiť podľa odpovede pacienta. Niektoré infekcie (napr. osteomyelitída) vyžadujú dlhodobejšiu liečbu. Liečba nemá presiahnuť 14 dní bez vyšetrenia stavu pacienta (údaje o dlhodobej liečbe, pozri časť 4.4).

Dospelí a deti vážiace ≥ 40 kg sa majú liečiť Augmentinom so zložením určeným pre dospelých.

Deti vážiace < 40 kg

- nižšia dávka: 25 mg/3,6 mg/kg/deň až 45 mg/6,4 mg/kg/deň, ktorá sa podáva rozdelená do dvoch dávok,
- vyššia dávka: pri niektorých infekciách (akými sú zápal stredného ucha, sinusitída a infekcie dolných dýchacích ciest) sa môže zvážiť použitie dávky 45 mg/6,4 mg/kg/deň až 70 mg/10 mg/kg/deň, ktorá sa podáva rozdelená do dvoch dávok.

Telesná hmotnosť (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/deň. Dávka v ml, podávaná každých 12 hodín.	45 mg/6,4 mg/kg/deň. Dávka v ml, podávaná každých 12 hodín.	70 mg/10 mg/kg/deň. Dávka v ml, podávaná každých 12 hodín.
4,0	0,6	1,2	NR
5,0	0,8	1,4	NR
6,0	1,0	1,8	NR
7,0	1,2	2,0	NR
8,0	1,4	2,4	NR
9,0	1,4	2,6	NR
10,0	1,6	2,8	NR
11,0	1,8	3,2	NR
12,0	2,0	3,4	5,4
13,0	2,0	3,8	5,8
14,0	2,2	4,0	6,2

Telesná hmotnosť (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/deň. Dávka v ml, podávaná každých 12 hodín.	45 mg/6,4 mg/kg/deň. Dávka v ml, podávaná každých 12 hodín.	70 mg/10 mg/kg/deň. Dávka v ml, podávaná každých 12 hodín.
22,0	3,4	6,2	9,6
23,0	3,6	6,6	10,2
24,0	3,8	6,8	10,6
25,0	4,0	7,0	11,0
26,0	4,2	7,4	11,4
27,0	4,2	7,6	11,8
28,0	4,4	8,0	12,4
29,0	4,6	8,2	12,8
30,0	4,8	8,4	13,2
31,0	4,8	8,8	13,6
32,0	5,0	9,0	14,0

Telesná hmotnosť (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/deň. Dávka v ml, podávaná každých 12 hodín.	45 mg/6,4 mg/kg/deň. Dávka v ml, podávaná každých 12 hodín.	70 mg/10 mg/kg/deň. Dávka v ml, podávaná každých 12 hodín.	Telesná hmotnosť (kg)	25 mg/3,6 mg/kg/deň. Dávka v ml, podávaná každých 12 hodín.	45 mg/6,4 mg/kg/deň. Dávka v ml, podávaná každých 12 hodín.	70 mg/10 mg/kg/deň. Dávka v ml, podávaná každých 12 hodín.
15,0	2,4	4,2	6,6	33,0	5,2	9,4	14,4
16,0	2,6	4,6	7,0	34,0	5,4	9,6	15,0
17,0	2,8	4,8	7,4	35,0	5,6	9,8	15,4
18,0	2,8	5,2	8,0	36,0	5,6	10,2	15,8
19,0	3,0	5,4	8,4	37,0	5,8	10,4	16,2
20,0	3,2	5,6	8,8	38,0	6,0	10,8	16,6
21,0	3,4	6,0	9,2	39,0	6,2	11,0	17,2

NR – neodporúča sa (not recommended). K dispozícii nie sú klinické údaje o liekových formách Augmentinu s pomerom liečiv 7:1 týkajúce sa dávok vyšších než 45 mg/6,4 mg na kg denne u detí vo veku menej ako 2 roky.

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o liekových formách Augmentinu s pomerom liečiv 7:1 pre pacientov vo veku menej ako 2 mesiace. Preto nie je možné odporučiť dávkovanie pre túto skupinu populácie.

Pre praktické podanie odporúčanej dávky sa majú zvažovať alternatívne perorálne liekové formy Augmentinu.

Deti môžu byť liečené Augmentinom vo forme tabliet, suspenzií alebo pediatrických vreciek. Deti vo veku 6 rokov a mladšie sa majú prednostne liečiť Augmentinom vo forme suspenzie alebo pediatrických vreciek.

Dávka (ml) podávaná pacientovi dvakrát denne môže byť vypočítaná aj použitím nasledovného vzorca:

$$\frac{\text{Dávka (ml) podávaná dvakrát denne}}{\text{denne}} = \frac{\text{Odporúčaná dávka amoxicilínu* dávka (mg/kg/deň) x hmotnosť (kg)}}{\text{Rekonštituovaný amoxicilín* v suspenzii (mg/ml) x 2 (rozdelené dávky)}}$$

* Pri tomto výpočte je potrebné vziať do úvahy iba liečivo amoxicilín.

Napríklad, 14 kg dieťa liečené 25 mg/3,6 mg/kg/deň:

$$\frac{\text{Dávka (ml) podávaná dvakrát denne}}{\text{denne}} = \frac{25 \text{ (mg/kg/deň) x 14 (kg)}}{80 \text{ (mg/ml) x 2 (rozdelené dávky)}}$$

$$\frac{\text{Dávka (ml) podávaná dvakrát denne}}{\text{denne}} = \frac{350 \text{ (mg)}}{160 \text{ (mg/ml)}}$$

Dávka (ml)
podávaná dvakrát = 2,2 ml
denne

Starší ľudia

Nie je nevyhnutná žiadna úprava dávky. Starší pacienti majú byť liečení liekovými formami Augmentinu pre dospelých.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) nad 30 ml/min nie je potrebná úprava dávky.

U pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) pod 30 ml/min sa použitie foriem Augmentinu s pomerom amoxicilínu a kyseliny klavulánovej 7:1 neodporúča, keďže nie sú k dispozícii žiadne odporúčania pre úpravy dávky.

Porucha funkcie pečene

Liek dávajte s opatnosťou a v pravidelných intervaloch sledujte funkciu pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

Spôsob podávania

Augmentin je určený na perorálne použitie.

Liek podávajte na začiatku jedla, aby sa minimalizovala možná gastrointestinálna intolerancia a optimalizovala absorpcia amoxicilínu/kyseliny klavulánovej.

Liečba sa môže začať parenterálne v súlade s SPC pre intravenóznú liekovú formu a pokračovať perorálnou liekovou formou.

Fľašou potrate tak, aby bol prášok voľne sypký, potom pridajte vodu podľa pokynov, fľašu prevráťte a obsah pretrepte.

Fľašou potrate pred podaním každej dávky (pozri časť 6.6).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá, na ktorýkoľvek z penicilínov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažné, okamžité reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaxia) na iné betalaktámové liečivo v anamnéze (napr. cefalosporín, karbapeném alebo monobaktám).

Žltacka/porucha funkcie pečene vyvolaná amoxicilínom/kyselinou klavulánovou v anamnéze (pozri časť 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa má zostaviť podrobná anamnéza týkajúca sa predchádzajúcich reakcií z precitlivenosti na penicilíny, cefalosporíny alebo iné betalaktámové liečivá (pozri časti 4.3 a 4.8).

U pacientov liečených penicilínmi sa hlásili závažné a ojedinele smrteľné reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaktoidných a závažných kožných nežiaducich reakcií). Reakcie z precitlivenosti môžu tiež progredovať do Kounisovho syndrómu, závažnej alergickej reakcie, ktorá môže vyústiť do infarktu myokardu (pozri časť 4.8). Tieto reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u jedincov s precitlivenosťou na penicilín v anamnéze a u atopických jedincov. Enterokolitída vyvolaná liekom (*drug-induced enterocolitis syndrome*, DIES) bola hlásená hlavne u detí dostávajúcich amoxicilín/kyselinu klavulánovú (pozri časť 4.8). DIES je alergická reakcia s hlavným príznakom proťahovaného vracania (1 – 4 hodiny po podaní lieku) bez alergických kožných alebo respiračných príznakov. Ďalšie príznaky môžu zahŕňať bolesť brucha, hnačku, hypotenziu alebo leukocytózu s neutrofiliou. Vyskytli sa závažné prípady vrátane progresie do šoku. Ak sa vyskytne alergická reakcia, musí sa liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou ukončiť a začať vhodná alternatívna liečba.

V prípade, že sa preukáže, že infekcia je vyvolaná mikroorganizmom (mikroorganizmami) citlivým (citlivými) na amoxicilín, má sa uvažovať o prechode z liečby amoxicilínom/kyselinou klavulánovou na liečbu amoxicilínom, a to v súlade s oficiálnym usmernením.

Táto forma Augmentinu nie je vhodná na použitie, keď existuje vysoké riziko, že predpokladané patogény majú rezistenciu na betalaktámové liečivá, ktorá nie je sprostredkovaná betalaktamázami citlivými na inhibíciu kyselinou klavulánovou. Táto forma lieku sa nemá používať na liečbu *S. pneumoniae* rezistentného na penicilín.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, alebo u tých, ktorí sú liečení vysokými dávkami, sa môžu vyskytnúť záchvaty kŕčov (pozri časť 4.8).

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa nemajú podávať pri podozrení na infekčnú mononukleózu, keďže v súvislosti s týmto stavom sa po podaní amoxicilínu vyskytla morbiliformná vyrážka.

Súbežné podávanie alopurinolu počas liečby amoxicilínom môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku alergických kožných reakcií.

Dlhodobé podávanie môže ojedinele viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov.

Generalizovaný erytém sprevádzaný horúčkou a spojený s výskytom pustúl, ktorý sa vyskytne na začiatku liečby, môže byť príznakom akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP) (pozri časť 4.8). Táto reakcia vyžaduje ukončenie liečby Augmentinom a je kontraindikáciou akéhokoľvek následného podania amoxicilínu.

Amoxicilín/kyselina klavulánová sa majú používať s opatnosťou u pacientov s preukázanou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.8).

Účinky na pečeň sa hlásili predovšetkým u mužov a starších pacientov a môžu súvisieť s dlhodobou liečbou. Tieto nežiaduce účinky sa veľmi zriedkavo hlásili u detí. U všetkých skupín pacientov sa prejavy a príznaky zvyčajne vyskytnú počas liečby alebo krátko po liečbe, ale v niektorých prípadoch sa môžu objaviť až niekoľko týždňov po skončení liečby. Tieto nežiaduce účinky sú zvyčajne reverzibilné. Účinky na pečeň môžu byť závažné a v extrémne zriedkavých prípadoch mali za následok úmrtie. Prípady úmrtia sa takmer vždy vyskytovali u pacientov so závažným základným ochorením alebo u pacientov súbežne užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že môžu mať nežiaduce účinky na pečeň (pozri časť 4.8).

Kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík sa hlásila takmer pri všetkých antibakteriálnych látkach vrátane amoxicilínu a jej závažnosť sa pohybuje od miernej až po život ohrozujúcu (pozri časť 4.8). Preto je dôležité vziať túto diagnózu do úvahy u pacientov, ktorí trpia hnačkou počas podávania akýchkoľvek antibiotík alebo následne po ich vysadení. Ak sa vyskytne kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík, musí sa liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou ihneď ukončiť, vyhľadať pomoc lekára a začať vhodná liečba. V takomto prípade je podávanie antiperistaltických liekov kontraindikované.

Počas dlhodobej liečby sa odporúča pravidelné vyhodnocovanie funkcií orgánových systémov, vrátane funkcie obličiek, pečene a krvotvorby.

U pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou sa zriedkavo hlásilo predĺženie protrombínového času. Pri súbežnej liečbe antikoagulanciami sa má vykonávať náležité monitorovanie. Môže byť nutná úprava dávky perorálnych antikoagulancií na udržanie požadovaného stupňa antikoagulácie (pozri časti 4.5 a 4.8).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má dávka upraviť podľa stupňa poruchy (pozri časť 4.2).

U pacientov so zníženým výdajom moču sa veľmi zriedkavo pozorovala kryštália (vrátane akútneho poškodenia obličiek), predovšetkým pri parenterálnej liečbe. Počas podávania vysokých dávok amoxicilínu treba udržiavať dostatočný príjem tekutín a výdaj moču, aby sa znížila možnosť vzniku kryštálie vyvolanej amoxicilínom. U pacientov, ktorí majú v močovom mechúre zavedený katéter, sa má pravidelne kontrolovať jeho priechodnosť (pozri časti 4.8 a 4.9).

Počas liečby amoxicilínom sa majú vždy použiť enzymatické metódy s glukózooxidázou, keď sa robia testy na prítomnosť glukózy v moči, pretože pri použití neenzymatických metód sa môžu vyskytnúť falošne pozitívne výsledky.

Prítomnosť kyseliny klavulánovej v Augmentine môže spôsobiť nešpecifickú väzbu IgG a albumínu na membrány erytrocytov, čo vedie k falošne pozitívnemu výsledku Coombsovho testu.

U pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou boli hlásené pozitívne výsledky testu pri použití testu Platelia *Aspergillus* EIA od spoločnosti Bio-Rad Laboratories, pričom následne sa zistilo, že títo pacienti infekciu vyvolanú *Aspergillus* nemajú. Hlásené boli skrížené reakcie medzi polysacharidmi a polyfuránmi neaspergilového pôvodu a testom Platelia *Aspergillus* EIA od spoločnosti Bio-Rad Laboratories. Preto sa musia pozitívne výsledky testu u pacientov liečených amoxicilínom/kyselinou klavulánovou interpretovať opatrne a potvrdiť inými diagnostickými metódami.

Augmentin 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml prášok na perorálnu suspenziu obsahuje 2,5 mg aspartámu (E951) v jednom ml, ktorý je zdrojom fenylalanínu. U pacientov s fenylketonúriou sa má tento liek používať opatrne. Nie sú dostupné predklinické ani klinické údaje na zhodnotenie použitia aspartámu u detí mladších ako 12 týždňov.

Príchut' v Augmentine obsahuje stopové množstvá benzylalkoholu. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie. Benzylalkohol bol spojený s rizikom závažných vedľajších účinkov, vrátane „syndrómu respiračnej tiesne (*gasping syndrome*)“ u pediatrických pacientov.

Vysoké množstvá sa majú používať s opatrnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, tehotných žien alebo dojčiacich žien, kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza). Navyše existuje zvýšené riziko v dôsledku akumulácie u malých detí.

Tento liek obsahuje maltodextrín (glukózu). Pacienti so zriedkavou glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perorálne antikoagulácia

Perorálne antikoagulácia a penicilínové antibiotiká sa v praxi používajú v značnej miere, pričom sa medzi nimi nehlásila interakcia. V literatúre sa však uvádzajú prípady zvýšeného medzinárodného normalizovaného pomeru u pacientov s udržiavacou liečbou acenokumarolom alebo warfarínom, a ktorým sa zároveň nasadila liečba amoxicilínom. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, pri podávaní

alebo vysadení amoxicilínu sa má starostlivo sledovať protrombínový čas alebo medzinárodný normalizovaný pomer. Navyše môže byť nutná úprava dávky perorálnych antikoagulancií (pozri časti 4.4 a 4.8).

Metotrexát

Penicilíny môžu znížiť vylučovanie metotrexátu, a tým vyvolať potenciálne zvýšenie jeho toxicity.

Probenecid

Súbežné použitie probenecidu sa neodporúča. Probenecid znižuje renálnu tubulárnu sekréciu amoxicilínu. Súbežné použitie probenecidu môže viesť k zvýšeným a dlhodobjším krvným hladinám amoxicilínu, nie však kyseliny klavulanovej.

Mofetil-mykofenolát

U pacientov liečených mofetil-mykofenolátom bolo po začatí podávania amoxicilínu v perorálnej forme plus kyseliny klavulanovej hlásené približne 50 % zníženie koncentrácie aktívneho metabolitu, kyseliny mykofenolovej (MPA), nameranej pred podaním ďalšej dávky. Zmena koncentrácie pred podaním ďalšej dávky nemusí presne zobrazovať zmeny v celkovej expozícii MPA. Preto za normálnych okolností nie je potrebná zmena dávky mofetil-mykofenolátu, pokiaľ nie sú prítomné klinické dôkazy dysfunkcie štetu. Počas kombinovanej liečby a krátko po skončení antibiotickej liečby je však potrebné vykonávať starostlivé klinické monitorovanie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Obmedzené údaje o použití amoxicilínu/kyseliny klavulanovej počas gravidity nepreukázali zvýšené riziko vrodených malformácií. V jednej štúdii u žien s predčasnou ruptúrou plodových obalov sa zistilo, že profylaktická liečba amoxicilínom/kyselinou klavulanovou môže súvisieť so zvýšeným rizikom nekrotizujúcej enterokolitídy u novorodencov. Použitiu počas gravidity je potrebné sa vyhnúť, pokiaľ ho lekár nepovažuje za nevyhnutné.

Dojčenie

Obe látky sa vylučujú do materského mlieka (nie je známe, či kyselina klavulanová má účinky na dojčené dieťa). V dôsledku toho sa u dojčeného dieťaťa môže vyskytnúť hnačka a mykotická infekcia slizníc, a preto sa dojčenie možno bude musieť prerušiť. Je potrebné vziať do úvahy možnosť senzibilizácie. Amoxicilín/kyselina klavulanová sa majú používať počas dojčenia až po zhodnotení prínosu/rizika ošetrovateľom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa však vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. alergické reakcie, závrat, záchvaty kŕčov), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek („adverse drug reactions“, ADR) sú hnačka, nauzea a vracanie.

Nižšie sú uvedené ADR získané z klinických štúdií a z hlásení po uvedení lieku Augmentin na trh a sú zoradené podľa tried orgánových systémov podľa MedDRA.

Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov sa použili nasledujúce výrazy.

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

<u>Infekcie a nákazy</u>	
Slizničná a kožná kandidóza	Časté
Premnoženie necitlivých mikroorganizmov	Neznáme
<u>Poruchy krvi a lymfatického systému</u>	
Reverzibilná leukopénia (vrátane neutropénie)	Zriedkavé
Trombocytopenia	Zriedkavé
Reverzibilná agranulocytóza	Neznáme
Hemolytická anémia	Neznáme
Predĺženie času krvácania a protrombínového času ¹	Neznáme
<u>Poruchy imunitného systému⁸</u>	
Angioneurotický edém	Neznáme
Anafylaxia	Neznáme
Syndróm podobný sérovej chorobe	Neznáme
Alergická vaskulitída	Neznáme
<u>Poruchy nervového systému</u>	
Závrat	Menej časté
Bolesť hlavy	Menej časté
Reverzibilná hyperaktivita	Neznáme
Záchvaty kŕčov ¹	Neznáme
Aseptická meningitída	Neznáme
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>	
Kounisov syndróm	Neznáme
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>	
Hnačka	Časté
Nauzea ²	Časté
Vracanie	Časté
Poruchy trávenia	Menej časté
Kolitída súvisiaca s podávaním antibiotík ³	Neznáme
Enterokolitída vyvolaná liekom	Neznáme
Akútna pankreatitída	Neznáme
Čierne sfarbenie jazyka, ktorý vyzerá ako ochlpený	Neznáme
Zafarbenie zubov ⁹	Neznáme
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>	
Vzostup hladín AST a/alebo ALT ⁴	Menej časté

Hepatitída ⁵	Neznáme
Cholestatická žltáčka ⁵	Neznáme
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva⁶</u>	
Kožná vyrážka	Menej časté
Pruritus	Menej časté
Urtikária	Menej časté
Multiformný erytém	Zriedkavé
Stevensov-Johnsonov syndróm	Neznáme
Toxická epidermálna nekrolýza	Neznáme
Bulózna exfoliatívna dermatitída	Neznáme
Akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP) ¹	Neznáme
Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)	Neznáme
Symetrický liekmi navodený intertriginózný a flexurálny exantém (Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema, SDRIFE) (paviání syndróm)	Neznáme
IgA lineárna dermatóza	Neznáme
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>	
Intersticiálna nefritída	Neznáme
Kryštalúria (vrátane akútneho poškodenia obličiek) ⁷	Neznáme
¹ Pozri časť 4.4 ² Nauzea je častejšie spojená s užívaním vyšších perorálnych dávok. Ak sa objavia gastrointestinálne reakcie, môže ich zmierniť užívanie amoxicilínu/kyseliny klavulanovej na začiatku jedla. ³ Vrátnane pseudomembranóznej kolitídy a hemoragickej kolitídy (pozri časť 4.4) ⁴ Stredne závažný vzostup hladín AST a/alebo ALT sa zaznamenal u pacientov liečených betalaktámovými antibiotikami, ale význam týchto zistení nie je známy. ⁵ Tieto nežiaduce udalosti sa zaznamenali pri užívaní iných penicilínov a cefalosporínov (pozri časť 4.4). ⁶ Ak sa vyskytne alergická dermatitída, musí sa liečba ukončiť (pozri časť 4.4). ⁷ Pozri časť 4.9 ⁸ Pozri časti 4.3 a 4.4 ⁹ Povrchové zafarbenie zubov sa veľmi zriedkavo hlásilo u detí. Dôkladná ústna hygiena môže pomôcť predísť zafarbeniu zubov, pretože čistenie zubnou kefkou ho zvyčajne odstráni.	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy predávkovania

Môžu sa objaviť gastrointestinálne príznaky a porucha rovnováhy tekutín a elektrolytov. Pozorovala sa kryštallúria vyvolaná amoxicilínom, ktorá v niektorých prípadoch viedla k zlyhaniu obličiek (pozri časť 4.4).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, alebo u tých, ktorí sú liečení vysokými dávkami, sa môžu vyskytnúť záchvaty kŕčov.

Hlásilo sa, že amoxicilín sa môže vyzrážať v močovom katetri, a to predovšetkým po intravenóznom podaní veľkých dávok. Priechodnosť katétra je potrebné pravidelne kontrolovať (pozri časť 4.4).

Liečba intoxikácie

Gastrointestinálne príznaky možno liečiť symptomaticky a zároveň treba dávať pozor na rovnováhu vody/elektrolytov.

Amoxicilín/kyselinu klavulanovú možno odstrániť z krvného obehu hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kombinácie penicilínov vrátane inhibítorov betalaktamáz;
ATC kód: J01CR02.

Mechanizmus účinku

Amoxicilín je polosyntetický penicilín (betalaktámové antibiotikum), ktorý inhibuje jeden alebo viaceré enzýmy (často označované ako penicilín viažuce proteíny, PBP) biosynthetickej dráhy bakteriálneho peptidoglykán, ktorý je integrálnou štrukturálnou zložkou bakteriálnej bunkovej steny. Inhibícia syntézy peptidoglykán vedie k oslabeniu bunkovej steny, po ktorom zvyčajne dochádza k lýze a smrti bunky.

Amoxicilín je náchylný na rozklad betalaktamázami produkovanými rezistentnými baktériami, a preto spektrum účinnosti samotného amoxicilínu nezahŕňa mikroorganizmy, ktoré produkujú tieto enzýmy.

Kyselina klavulanová je betalaktám, ktorý je štrukturálne príbuzný penicilínom. Inaktivuje niektoré betalaktamázové enzýmy, a tým zabraňuje inaktivácii amoxicilínu. Kyselina klavulanová sama o sebe nevykazuje klinicky prospešný antibakteriálny účinok.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Čas, počas ktorého je hladina amoxicilínu nad minimálnou inhibičnou koncentráciou ($T > MIC$) sa považuje za hlavný determinant účinnosti amoxicilínu.

Mechanizmus rezistencie

Dva hlavné mechanizmy rezistencie na amoxicilín/kyselinu klavulanovú sú:

- Inaktivácia tými bakteriálnymi betalaktamázami, ktoré sami o sebe nie sú inhibované kyselinou klavulanovou, vrátane tých zo skupiny B, C a D.
- Zmena PBP, ktorá znižuje afinitu antibakteriálnej látky k cieľovému patogénu.

Nepriepustnosť stien baktérií alebo mechanizmus efluxných púmp môže vyvolať alebo prispieť k bakteriálnej rezistencii, najmä pri gramnegatívnych baktériách.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre amoxicilín/kyselinu klavulánovú a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Prevalencia rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo meniť a je potrebné získať informácie o lokálnej rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. V prípade potreby sa má vyhľadať rada odborníka, keď je lokálna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť liečiva je minimálne pri niektorých typoch infekcie sporná.

<u>Obvykle citlivé druhy</u>
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín)† Koaguláza negatívne stafylokoky (citlivé na meticilín) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> a iné betahemolytické streptokoky skupina <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaeróbne mikroorganizmy</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia</u>
<u>Aeróbne grampozitívne mikroorganizmy</u> <i>Enterococcus faecium</i> §
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Inherentne rezistentné mikroorganizmy</u>
<u>Aeróbne gramnegatívne mikroorganizmy</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.

*Stenotrophomonas maltophilia*Iné mikroorganizmy*Chlamydophila pneumoniae**Chlamydophila psittaci**Coxiella burnetti**Mycoplasma pneumoniae*

§ Prirodzená intermediárna citlivosť pri neprítomnosti získaného mechanizmu rezistencie.

£ Všetky stafylokoky rezistentné na metilín sú rezistentné na amoxicilín/kyselinu klavulánovú.

¹ *Streptococcus pneumoniae*, ktorý je rezistentný na penicilín, sa nemá liečiť touto formou amoxicilínu/kyseliny klavulánovej (pozri časti 4.2 a 4.4).² Kmene so zníženou citlivosťou boli v niektorých krajinách EÚ hlásené s frekvenciou vyššou ako 10 %.**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**Absorpcia

Amoxicilín a kyselina klavulánová sú pri fyziologickom pH plne rozpustné vo vodnom roztoku. Po perorálnom podaní sa obe zložky rýchlo a dobre absorbujú. Optimálna absorpcia amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sa dosiahne, keď sa liek užije na začiatku jedla. Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť amoxicilínu a kyseliny klavulánovej približne 70 %. Plazmatický profil oboch zložiek je podobný a čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) je v oboch prípadoch približne jedna hodina.

Nižšie sú uvedené výsledky farmakokinetickej štúdie, v ktorej sa amoxicilín/kyselina klavulánová (875 mg/125 mg tablety podávané dvakrát denne) podávali nalačno skupinám zdravých dobrovoľníkov.

Priemerné ($\pm$ SD) hodnoty farmakokinetických parametrov					
Podané liečivo (liečivá)	Dávka	C_{max}	T_{max} *	AUC _(0-24 h)	T 1/2
	(mg)	(mikrogram/ml)	(h)	(mikrogram.h/ml)	(h)
Amoxicilín					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,5 (1,0 – 2,5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
Kyselina klavulánová					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 $\pm$ 0,99	1,25 (1,0 – 2,0)	10,16 $\pm$ 3,04	0,96 $\pm$ 0,12
AMX - amoxicilín, CA - kyselina klavulánová					
* Medián (rozmedzie)					

Koncentrácie amoxicilínu a kyseliny klavulánovej v sére dosiahnuté po podaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sú podobné koncentráciám dosiahnutým po perorálnom podaní rovnakých dávok samotného amoxicilínu alebo samotnej kyseliny klavulánovej.

Distribúcia

Asi 25 % z celkového množstva kyseliny klavulánovej v plazme a 18 % z celkového množstva amoxicilínu v plazme sa viaže na bielkoviny. Zdanlivý distribučný objem je asi 0,3 – 0,4 l/kg pri amoxicilíne a asi 0,2 l/kg pri kyseline klavulánovej.

Po intravenóznom podaní sa amoxicilín aj kyselina klavulánová zistili v žľčníku, brušnom tkanive, koži, tukovom a svalovom tkanive, v synoviálnej a peritoneálnej tekutine, v žľči a hnise. Amoxicilín sa v dostatočnej miere nedistribuuje do mozgovomiechovej tekutiny.

Štúdie na zvieratách nepreukázali ani pri jednej zo zložiek významné zadržiavanie ich metabolitov v tkanivách. Amoxicilín, ako väčšina penicilínov, je možné zistiť v materskom mlieku. V materskom mlieku môžu byť zistené aj stopové množstvá kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.6).

Preukázalo sa, že amoxicilín aj kyselina klavulánová prechádzajú placentárnou bariérou (pozri časť 4.6).

Biotransformácia

Amoxicilín sa čiastočne vylučuje močom vo forme inaktívnej kyseliny penicilovej v množstve zodpovedajúcom 10 až 25 % úvodnej dávky. Kyselina klavulánová sa u človeka intenzívne metabolizuje a vylučuje sa močom a stolicou a vo forme oxidu uhličitého sa vylučuje pľúcnou ventiláciou.

Eliminácia

Amoxicilín sa vylučuje hlavne obličkami, zatiaľ čo kyselina klavulánová sa vylučuje obličkami i mimoobličkovou cestou.

U zdravých jedincov je priemerný eliminačný polčas amoxicilínu/kyseliny klavulánovej približne jedna hodina a priemerný celkový klírens je približne 25 l/h. Približne 60 až 70 % amoxicilínu a približne 40 až 65 % kyseliny klavulánovej sa vylúči v nezmenenej forme močom v priebehu prvých 6 h po podaní jednorazovej dávky Augmentinu 250 mg/125 mg alebo 500 mg/125 mg vo forme tabliet. Rôzne štúdie zistili, že v priebehu 24 hodín sa močom vylúči 50 až 85 % amoxicilínu a 27 až 60 % kyseliny klavulánovej. V prípade kyseliny klavulánovej sa najväčšie množstvo liečiva vylúči v priebehu prvých 2 hodín po podaní.

Súbežné podanie probenecidu spomaľuje vylučovanie amoxicilínu, ale nespomaľuje vylučovanie kyseliny klavulánovej obličkami (pozri časť 4.5).

Vek

Eliminačný polčas amoxicilínu u malých detí vo veku okolo 3 mesiacov až 2 rokov a u starších detí a dospelých je podobný. U veľmi malých detí (vrátane predčasne narodených novorodencov) v prvom týždni života nemá interval podávania prekročiť podávanie dvakrát denne, vzhľadom na nezrelosť renálnej cesty vylučovania. Keďže u starších pacientov existuje vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, dávka sa má zvoliť opatrne a môže byť užitočné sledovať funkciu obličiek.

Pohlavie

Po perorálnom podaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej zdravým mužom a ženám nemalo pohlavie významný vplyv na farmakokinetiku amoxicilínu ani kyseliny klavulánovej.

Porucha funkcie obličiek

Celkový sérový klírens amoxicilínu/kyseliny klavulánovej sa znižuje úmerne so znižujúcou sa funkciou obličiek. Znížený klírens liečiva je výraznejší pri amoxicilíne než pri kyseline klavulánovej, nakoľko amoxicilín sa obličkami vylučuje vo vyššej miere. Pri poruche funkcie obličiek sa preto musia zvoliť také dávky, pri ktorých sa zabráni nadmernej kumulácii amoxicilínu, ale zároveň sa zachovávajú dostatočné hladiny kyseliny klavulánovej (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Pacientom s poruchou funkcie pečene sa má liek dávkovať opatrne a v pravidelných intervaloch sa má sledovať funkcia pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní amoxicilínu/kyseliny klavulánovej vykonané na psoch preukázali podráždenie žalúdka a vracanie a zafarbený jazyk.

Štúdie karcinogenity sa s kombináciou amoxicilín/kyselina klavulánová alebo s jej zložkami neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

aspartám (E951)
koloidný bezvodý oxid kremičitý
hypromelóza
hydratovaný oxid kremičitý (silikagél)
kyselina jantárová
xantánová guma
príchut' obyčajného sirupu v prášku (vrátane maltodextrínu)
pomarančová príchut' č. 1 v prášku (vrátane maltodextrínu a benzylalkoholu)
pomarančová príchut' č. 2 v prášku (vrátane maltodextrínu)
malinová príchut' v prášku (vrátane maltodextrínu)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Suchý prášok: 2 roky
Rekonstituovaná suspenzia: 7 dní
Rekonstituovaná suspenzia sa má uchovávať pri teplote 2 °C – 8 °C (ale neuchovávať v mraze) najviac 7 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaše z číreho skla s detským bezpečnostným uzáverom a odstrániteľnou, fóliou podlepenou plombou, ktoré obsahujú prášok na rekonštitúciu na konečný objem suspenzie 35 ml, 70 ml alebo 140 ml. Môžu sa dodávať s plastovou odmernou lyžicou alebo striekačkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred použitím skontrolujte, či je fóliou podlepená plomba na fľaši neporušená. V čase prípravy fľašou potraďte tak, aby bol prášok voľne sypký a odstráňte fóliou podlepenú plombu. Pridajte objem vody (ako je uvedené nižšie). Vráťte uzáver späť na fľašu, fľašu prevráťte a silno ňou potraďte.

Veľkosť balenia (ml)	Objem vody, ktorý sa má pridať na rekonštitúciu lieku (ml)
35	31
70	62
140	124

Prídavný text pre trhy, ktoré majú rysku na fľaši alebo na štítku fľaše:

Alebo naplňte fľašu vodou tesne pod rysku na fľaši alebo na štítku fľaše. Vráťte uzáver späť na fľašu, fľašu prevráťte a silno ňou potraďte, potom dolejte vodu presne po rysku. Vráťte uzáver späť na fľašu, fľašu prevráťte a znovu ňou silno potraďte.

Fľašou silno potraďte pred odobratím každej dávky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0375/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. decembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026