

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Augmentin 1000 mg + 200 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1000 mg amoksicilina u obliku amoksicilinnatrija i 200 mg klavulanske kiseline u obliku kalijevog klavulanata.

Augmentin otopina za injekciju/infuziju sadrži oko 62,9 mg (2,7 mmol) natrija i oko 39,3 mg (1,0 mmol) kalija po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bočice s bijelim do gotovo bijelim sterilnim praškom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Augmentin je namijenjen za liječenje sljedećih infekcija kod odraslih i djece (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1):

- Teške infekcije uha, nosa i grla (kao što su mastoiditis, peritonzilarne infekcije, epiglottitis i sinusitis popraćen teškim sistemskim znakovima i simptomima)
- Akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticiranih)
- Izvanbolnički stečene upale pluća
- Cistitis
- Pijelonefritis
- Infekcije kože ili mekog tkiva, posebice celulitis, ugrizi životinja, teški zubni apscesi sa širećim celulitisom
- Infekcije kostiju i zglobova, posebice osteomijelitis
- Intraabdominalne infekcije
- Infekcije spolnih organa kod žena

Profilaksa infekcija povezanih s većim kirurškim zahvatima kod odraslih poput onih koji uključuju:

- Gastrointestinalni trakt
- Pelvičku šupljinu
- Glavu i vrat
- Bilijarni trakt.

Treba obratiti pažnju na službene smjernice o odgovarajućem korištenju antibiotika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doze su izražene kao sadržaj amoksicilina i klavulanske kiseline osim kada su doze navedene kao zasebne komponente.

Za odabir doze lijeka Augmentin za liječenje pojedinačne infekcije treba uzeti u obzir:

- Očekivane patogene i njihovu vjerojatnu osjetljivost na antibakterijske agense (vidjeti dio 4.4)
- Težinu i mjesto infekcije
- Dob, težinu i bubrežnu funkciju bolesnika kao što je prikazano ispod.

Prema potrebi treba razmotriti primjenu drugih doza i oblika lijeka Augmentin (npr. onih koje osiguravaju više doze amoksicilina i/ili druge omjere amoksicilina u odnosu na klavulansku kiselinu)* (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Ovaj oblik lijeka Augmentin osigurava ukupnu dnevnu dozu od 3000 mg amoksicilina i 600 mg klavulanske kiseline ako se primjenjuje kako je preporučeno ispod. Ako se smatra da je potrebna viša dnevna doza amoksicilina, preporučuje se odabir amoksicilina i klavulanske kiseline s drugim omjerom djelatnih tvari dostupnim na tržištu kako bi se izbjegla primjena nepotrebno visokih dnevnih doza klavulanske kiseline.

*U RH su dostupni Augmentin 400 mg + 57 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju, Augmentin 875 mg + 125 mg filmom obložene tablete te Augmentin 1000 mg + 200 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Trajanje liječenja treba odrediti prema odgovoru bolesnika na liječenje. Neke infekcije (npr. osteomijelitis) zahtijevaju dulji period liječenja. Liječenje ne bi trebalo trajati dulje od 14 dana bez ponovnog liječničkog pregleda (vidjeti dio 4.4 koji se odnosi na produljenu terapiju).

Treba obratiti pažnju na lokalne smjernice o odgovarajućoj učestalosti doziranja amoksicilina i klavulanske kiseline.

Odrasli i djeca ≥ 40 kg

Za liječenje infekcija koje su navedene u dijelu 4.1: 1000 mg + 200 mg svakih 8 sati.

Za kiruršku profilaksu	Za zahvate koji traju manje od sat vremena, pri uvođenju u anesteziju preporučene doze amoksicilina i klavulanske kiseline su: 1000 mg + 200 mg do 2000 mg + 200 mg (doze od 2000 mg + 200 mg mogu se dobiti primjenom drugog lijeka dostupnog na tržištu koji sadrži amoksicilin i klavulansku kiselinu u odgovarajućem omjeru, a namijenjen je za intravensku primjenu). Za zahvate koji traju dulje od sat vremena, pri uvođenju u anesteziju, preporučene doze amoksicilina i klavulanske kiseline su: 1000 mg + 200 mg do 2000 mg + 200 mg do ukupno 3 doze od 1000 mg + 200 mg u 24 sata. Jasni klinički znakovi infekcije pri operaciji
------------------------	---

	zahtijevat će postoperativno uobičajeni ciklus liječenja intravenski ili peroralno.
--	---

Djeca < 40 kg

Preporučene doze:

- *Djeca od navršenih 3 mjeseca i starija:* 25 mg+5 mg po kg svakih 8 sati
- *Djeca mlađa od 3 mjeseca ili lakša od 4 kg:* 25 mg+5 mg po kg svakih 12 sati.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje bubrega

Prilagodba doze temelji se na maksimalnoj preporučenoj količini amoksicilina.
Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s klirensom kreatinina (CrCl) većim od 30 ml/min.

Odrasli i djeca ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Početna doza od 1000 mg+200 mg i potom 500 mg+100 mg dva puta dnevno
CrCl < 10 ml/min	Početna doza od 1000 mg+200 mg i potom 500 mg+100 mg svaka 24 sata
Hemodijaliza	Početna doza od 1000 mg+200 mg i potom 500 mg+100 mg svaka 24 sata te dodatno doza od 500 mg+100 mg na kraju dijalize (obzirom da su koncentracije i amoksicilina i klavulanske kiseline smanjene)

Djeca < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	25 mg+5 mg po kg svakih 12 sati
CrCl < 10 ml/min	25 mg+5 mg po kg svaka 24 sata
Hemodijaliza	25 mg+5 mg po kg svaka 24 sata te dodatno doza od 12,5 mg+2,5 mg po kg na kraju dijalize (obzirom da su koncentracije i amoksicilina i klavulanske kiseline smanjene)

Oštećenje jetre

Treba dozirati uz oprez i pratiti jetrenu funkciju u pravilnim razmacima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Način primjene

Augmentin se primjenjuje intravenski.

Augmentin injekcije mogu se primijeniti bilo kao polagana intravenska injekcija tijekom perioda od 3 do 4 minute direktno u venu ili putem intermitentne infuzije ili infuzije tijekom 30 do 40 minuta.
Augmentin nije prikladan za intramuskularnu primjenu.

Kod djece mlađe od 3 mjeseca, Augmentin se treba primijeniti isključivo putem infuzije.

Liječenje lijekom Augmentin može se započeti intravenskim oblikom lijeka, a završiti peroralnim oblikom lijeka koji se smatra prikladnim za pojedinog bolesnika.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari i peniciline ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Postojanje teške neposrede reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksija) na ostale betalaktame (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.

Postojanje žutice/oštećenja jetre zbog primjene amoksicilina i klavulanske kiseline u anamnezi (vidjeti dio 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije započinjanja terapije amoksicilinom i klavulanskom kiselinom treba pažljivo ispitati postojanje prijašnjih reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge betalaktame (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

U bolesnika koji se liječe penicilinom zabilježeni su slučajevi ozbiljnih, a ponekad i fatalnih reakcija preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne reakcije i teške kožne nuspojave). Vjerojatnije je da će se takve reakcije pojaviti u osoba s anamnezom preosjetljivosti na penicilin i u atopičara. Ako dođe do alergijske reakcije, mora se prekinuti liječenje amoksicilinom i klavulanskom kiselinom i uvesti prikladno alternativno liječenje.

U slučaju kada je dokazano da je infekcija izazvana mikroorganizmima osjetljivima na amoksicilin, treba razmotriti prijelaz s liječenja amoksicilinom i klavulanskom kiselinom na amoksicilin u skladu sa službenim smjernicama.

Augmentin otopina za injekciju/infuziju možda neće biti prikladna za upotrebu kada postoji visok rizik da su pretpostavljeni patogeni rezistentni na betalaktame što nije posredovano betalaktamazama osjetljivima na inhibiciju klavulanskom kiselinom. S obzirom da ne postoje specifični podaci za $T > MIC$ i da su podaci s usporednim oralnim oblikom granični, Augmentin otopina za injekciju/infuziju (bez dodatnog amoksicilina) se ne bi smjela koristiti za liječenje *S. Pneumoniae* rezistentnog na penicilin.

Konvulzije se mogu pojaviti kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili onih koji primaju visoke doze (vidjeti dio 4.8).

Amoksicilin i klavulanska kiselina bi se trebali izbjegavati ako se sumnja na infektivnu mononukleozu s obzirom da se pojava morbiliformnog osipa povezuje s tim stanjem nakon primjene amoksicilina.

Istodobna primjena alopurinola tijekom liječenja amoksicilinom može povećati vjerojatnost alergijskih kožnih reakcija.

Produljeno uzimanje može ponekad rezultirati porastom neosjetljivih mikroorganizama.

Pojava generaliziranog eritema praćenog povišenjem temperature povezanog s razvojem pustula na početku liječenja može biti simptom akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti dio 4.8). Ova pojava zahtijeva prestanak liječenja lijekom Augmentin i kontraindicira bilo kakvu daljnju primjenu amoksicilina.

Kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s dokazom oštećenja jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.8).

Događaji povezani s jetrom pretežno su zabilježeni u muškaraca i starijih bolesnika i mogu se povezati s produljenim liječenjem. Rijetko su zabilježeni kod djece. U svim populacijama znakovi i simptomi se obično pojavljuju tijekom ili kratko nakon prestanka liječenja, ali u nekim slučajevima ne postaju

očiti do nekoliko tjedana nakon završetka liječenja. Uglavnom su reverzibilni. Događaji povezani s jetrom mogu biti teški, a u jako rijetkim slučajevima zapažen je smrtni ishod. To je uglavnom uvijek bio slučaj kod bolesnika s ozbiljnom osnovnom bolesti ili onih koji su istovremeno uzimali lijekove za koje je poznato da imaju mogući utjecaj na jetru (vidjeti dio 4.8).

Kolitis povezan s primjenom antibiotika prijavljen je kod gotovo svih antibakterijskih agensa, uključujući amoksicilin, i može imati raspon težine od blagog do po život opasnog (vidjeti dio 4.8). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu kod bolesnika s proljevom tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ako se pojavi kolitis povezan s primjenom antibiotika, treba odmah prekinuti liječenje lijekom Augmentin, posavjetovati se s liječnikom i započeti prikladnu terapiju. U ovom slučaju kontraindicirani su antiperistaltici.

Tijekom duljeg liječenja preporuča se periodička procjena funkcija organskih sustava, uključujući bubrežnu, jetrenu i hematopoetsku funkciju.

Rijetko je zapaženo produženo protrombinsko vrijeme kod bolesnika koji primaju amoksicilin i klavulansku kiselinu. Zbog toga treba provesti prikladno praćenje kod istodobne primjene antikoagulansa. Možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa kako bi se održao željeni stupanj antikoagulacije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

U bolesnika s oštećenjem bubrega treba prilagoditi doziranje prema stupnju oštećenja (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika sa smanjenim izlučivanjem urina rijetko je zabilježena kristalurija, pretežno kod parenteralne terapije. Tijekom primjene visokih doza amoksicilina treba održavati odgovarajući unos tekućine i izlučivanja mokraće kako bi se smanjila mogućnost nastupa amoksicilinom izazvane kristalurije. U bolesnika s urinarnim kateterom treba redovito provjeravati prohodnost (vidjeti dio 4.9).

Tijekom liječenja amoksicilinom treba primijeniti enzimsku metodu glukoza-oksidade za ispitivanje prisustva glukoze u urinu zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata prilikom primjene neenzimskih metoda.

S obzirom na prisustvo klavulanske kiseline u lijeku Augmentin, koja može uzrokovati nespecifično vezanje IgG-a i albumina na membrane eritrocita, Coombsov test može biti lažno pozitivan.

Zabilježeni su pozitivni rezultati Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testova kod bolesnika koji uzimaju kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline, a kod kojih je naknadno dokazano da nemaju *Aspergillus* infekciju. Zabilježene su ukrižene reakcije polisaharida koji ne potječu od roda *Aspergillus* i polifuranoza u Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA testovima. Stoga se pozitivni rezultati testova kod bolesnika koji primaju amoksicilin i klavulansku kiselinu trebaju tumačiti s oprezom i potvrditi drugom dijagnostičkom metodom.

Augmentin otopina za injekciju/infuziju sadrži oko 62,9 mg (2,7 mmol) natrija po bočici. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

Augmentin otopina za injekciju/infuziju sadrži oko 39,3 mg (1,0 mmol) kalija po bočici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika s ograničenjem unosa kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici se široko primjenjuju u praksi bez zabilježenih interakcija. Međutim, postoje slučajevi u literaturi s povišenim INR-om (international normalised ratio) u bolesnika koji su na terapiji acenokumarolom ili varfarinom i kojima je propisana terapija amoksicilinom. Ako je nužna istodobna primjena, treba pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili INR uz dodavanje ili smanjivanje amoksicilina. Osim toga, možda će biti potrebna prilagodba doze oralnih antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata uzrokujući pri tome moguće povećanje toksičnosti.

Probenecid

Ne preporučuje se istodobna primjena probenecida. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istodobna primjena probenecida može rezultirati povišenim i produljenim koncentracijama amoksicilina u krvi, ali ne i klavulanske kiseline.

Mofetilmikofenolat

Nakon početka peroralnog uzimanja amoksicilina i klavulanske kiseline kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat prijavljeno je 50%-tno smanjenje koncentracije aktivnog metabolita mikofenolne kiseline izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze lijeka. Promjena razine izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze lijeka ne mora biti točan pokazatelj promjene u ukupnoj izloženosti mikofenolnoj kiselini. Stoga, u odsutnosti kliničkih dokaza disfunkcije presatka promjena doze mofetilmikofenolata obično nije potrebna. Međutim, poman klinički nadzor mora biti proveden tijekom kombinacije i kratko nakon liječenja antibiotikom.

4.6 Trudnoća i dojenje i plodnost

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne utjecaje na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Ograničeni podaci o primjeni amoksicilina i klavulanske kiseline tijekom trudnoće u ljudi ne ukazuju na povišeni rizik od kongenitalnih malformacija. U jedinom ispitivanju provedenom na ženama koje su imale prsnuće plodovih ovoja prije termina zapaženo je da profilaktička upotreba amoksicilina i klavulanske kiseline može biti povezana s povišenim rizikom razvoja nekrotizirajućeg enterokolitisa u novorođenčadi. Treba izbjegavati primjenu u trudnoći, osim u slučajevima kada liječnik smatra da je takvo liječenje neophodno.

Dojenje

Obje djelatne tvari se izlučuju u majčino mlijeko (no ne zna se ništa o utjecaju klavulanske kiseline na dojenče). Posljedično, mogući su proljev i gljivična infekcija sluznica kod dojenčeta tako da će možda trebati prestati s dojenjem.

Amoksicilin i klavulanska kiselina smiju se primjenjivati tijekom dojenja samo nakon što nadležni liječnik procjeni omjer koristi i rizika.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ipak, mogu se javiti nuspojave (npr. alergijske reakcije, omaglica, konvulzije) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave su proljev, mučnina i povraćanje.

Prijavljene nuspojave zapažene iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja lijeka Augmentin razvrstane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava niže u tekstu.

Nuspojave su klasificirane prema sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10,000$)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz raspoloživih podataka)

<u>Infekcije i infestacije</u>	
Mukokutana kandidijaza	Često
Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama	Nepoznato
<u>Poremećaji krvi i limfnog sustava</u>	
Reverzibilna leukopenija (uključujući neutropeniju)	Rijetko
Trombocitopenija	Rijetko
Reverzibilna agranulocitoza	Nepoznato
Hemolitička anemija	Nepoznato
Produljeno vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme ¹	Nepoznato
<u>Poremećaji imunološkog sustava¹⁰</u>	
Angioneurotski edem	Nepoznato
Anafilaksija	Nepoznato
Sindrom sličan serumskoj bolesti	Nepoznato
Hipersenzitivni vaskulitis	Nepoznato
<u>Poremećaji živčanog sustava</u>	
Omaglica	Manje često
Glavobolja	Manje često
Konvulzije ²	Nepoznato
Aseptički meningitis	Nepoznato
<u>Krvožilni poremećaji</u>	
Tromboflebitis ³	Rijetko
<u>Poremećaji probavnog sustava</u>	
Dijareja	Često
Mučnina	Manje često
Povraćanje	Manje često
Indigestija	Manje često
Antibiotikom izazvan kolitis ⁴	Nepoznato

<u>Poremećaji jetre i žuči</u>	
Povišenje vrijednosti AST i/ili ALT ⁵	Manje često
Hepatitis ⁶	Nepoznato
Kolestatska žutica ⁶	Nepoznato
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva⁷</u>	
Osip kože	Manje često
Pruritus	Manje često
Urtikarija	Manje često
Erythema multiforme	Rijetko
Stevens-Johnsonov sindrom	Nepoznato
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato
Bulozni ekfolijativni dermatitis	Nepoznato
Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) ⁹	Nepoznato
Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato
<u>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</u>	
Intersticijski nefritis	Nepoznato
Kristalurijs ⁸	Nepoznato
¹ Vidjeti dio 4.4 ² Vidjeti dio 4.4 ³ Na mjestima uboda ⁴ Uključuje pseudomembranski i hemoragijski kolitis (vidjeti dio 4.4) ⁵ Umjereno povišenje vrijednosti AST-a i/ili ALT-a zabilježeno je kod bolesnika koji su liječeni betalaktamskim antibioticima, ali njihov značaj je nepoznat. ⁶ Ovi slučajevi su zabilježeni s drugim penicilinima i cefalosporinima (vidjeti dio 4.4) ⁷ Ako se pojavi bilo koja reakcija hipersenzitivnog dermatitisa, treba prestati s liječenjem (vidjeti dio 4.4) ⁸ Vidjeti dio 4.9 ⁹ Vidjeti dio 4.4 ¹⁰ Vidjeti dijelove 4.3 i 4.4	

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V***

4.9. Predoziranje

Simptomi i znakovi predoziranja

Mogu se javiti gastrointestinalni simptomi i poremećaji ravnoteže tekućine i elektrolita. Zabilježena je amoksicilinom izazvana kristalurijs koja u nekim slučajevima može izazvati zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4).

Konvulzije se mogu pojaviti kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili onih koji primaju visoke doze.

Amoksicilin se može taložiti u urinarni kateter, pogotovo nakon intravenske primjene visokih doza, pa trebala provoditi redovite provjere prohodnosti (vidjeti dio 4.4).

Liječenje intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi se mogu liječiti simptomatski pri tome pazeći na ravnotežu tekućine i elektrolita.

Amoksisicilin i klavulanska kiselina se iz cirkulacije mogu odstraniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, Kombinacije penicilina, uklj. inhibitore betalaktamaza, ATK oznaka: J01CR02.

Mehanizam djelovanja

Amoksisicilin je polusintetski penicilin (betalaktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (često se odnosi na penicilin-vezujućim proteinima, PBP_s) u biosintezi bakterijskog peptidoglikana, sastavnog dijela bakterijske stanične stijenke. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do slabljenja stanične stijenke nakon čega obično slijedi liza i smrt stanice.

Amoksisicilin je osjetljiv na razgradnju betalaktamazama koje proizvode rezistentne bakterije tako da spektar njegovog djelovanja ne obuhvaća bakterije koje proizvode te enzime.

Klavulanska kiselina je betalaktam strukturno sličan penicilinima. Inaktivira neke enzime betalaktamaze i time sprječava inaktivaciju amoksicilina. Sama klavulanska kiselina ne proizvodi klinički koristan protubakterijski učinak.

PK/PD odnos

Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije ($T > MIC$) se smatra najznačajnijom odrednicom djelotvornosti amoksicilina.

Mehanizmi rezistencije

Dva glavna mehanizma rezistencije na amoksisicilin/klavulansku kiselinu su:

- Inaktivacija onim bakterijskim betalaktamazama koje same nisu inhibirane klavulanskom kiselinom, uključujući razred B, C i D.
- Promjena u penicilin-vezujućim proteinima (PBP_s) koja smanjuje afinitet antibiotika prema cilju.

Nepropusnost bakterija ili mehanizmi izbacivanja posredstvom pumpe mogu uzrokovati ili pridonijeti bakterijskoj rezistenciji, naročito kod Gram-negativnih bakterija.

Prijelomne točke

Prijelomne točke minimalnih inhibitornih koncentracija amoksicilina i klavulanske kiseline određene su od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST, od engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*)

Mikroorganizam	Prijelomna točka osjetljivosti (µg/ml)		
	Osjetljiv	Srednje osjetljiv	Rezistentan
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1

<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulaza negativni stafilokoki ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Gram-negativni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Gram-pozitivni anaerobi ¹	≤ 4	8	> 8
Prijelomne točke nevezane za vrste ¹	≤ 2	4-8	> 8
¹ Zabilježene vrijednosti se odnose na koncentraciju amoksicilina. Određena je fiksna koncentracija klavulanske kiseline u svrhu ispitivanja osjetljivosti, a koja iznosi 2mg/l. ² Zabilježene vrijednosti su koncentracije oksacilina. ³ Vrijednosti prijelomnih točaka u tablici su temeljene na prijelomnim točkama za ampicilin. ⁴ Prijelomna točka otpornosti od R>8 mg/l osigurava da su svi izolati s mehanizmima rezistencije zabilježeni kao rezistentni. ⁵ Vrijednosti prijelomnih točaka u tablici su temeljene na prijelomnim točkama za benzilpenicilin.			

Učestalost rezistencije može varirati geografski i u vremenu za određene vrste, te su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno u liječenju teških infekcija. Prema potrebi treba potražiti mišljenje stručnjaka kada je lokalna učestalost rezistencije tolika da je korist agensa za neke tipove infekcija upitna.

<u>Uobičajeno osjetljive vrste</u>
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)f <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i ostali beta-hemolitički streptokoki <i>Streptococcus viridans</i> skupina <u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> § <i>Pasteurella multocida</i> <u>Anaerobni mikroorganizmi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Vrste čija stečena rezistencija može biti problem</u>
<u>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$ <u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</u>

<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Prirodno rezistentni mikroorganizmi</u>
<u>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</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>
<u>Ostali mikroorganizmi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Prirodna srednja osjetljivost u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije. £ Svi stafilokoki rezistentni na meticilin otporni su na amoksicilin/klavulansku kiselinu § Svi sojevi s rezistencijom na amoksicilin koja nije posredovana betalaktamazama otporni su na Augmentin ¹ Sojevi <i>Streptococcus pneumoniae</i> koji su rezistentni na penicilin ne bi trebali biti liječeni lijekom Augmentin (vidi odjeljke 4.2 i 4.4). ² Sojevi sa smanjenom osjetljivošću zabilježeni su u nekim zemljama EU s učestalošću većom od 10%.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Prikazani su farmakokinetički rezultati ispitivanja u kojima su amoksicilin + klavulanska kiselina u dozi od 1000 mg + 200 mg primjenjivani na grupi zdravih dobrovoljaca kao bolusne intravenske injekcije što je prikazano ispod.

Srednji (± SD) farmakokinetički parametri					
<i>Bolusna intravenska injekcija</i>					
Primijenjena doza	Amoksicilin				
	Doza	Srednja vršna serumska koncentracija (µg/ml)	T _½ (h)	AUC (h.mg/l)	izlučeno u urinu (urinary recovery) (% 0 do 6 h)
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Klavulanska kiselina					
AMX/CA 1000	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8

mg/200 mg					
AMX – amoksicilin, CA – klavulanska kiselina					

Distribucija

Od ukupnog sadržaja u plazmi na bjelančevine se veže oko 25% klavulanske kiseline i 18% amoksicilina. Pravidni volumen distribucije je oko 0,3-0,4 l/kg za amoksicilin i oko 0,2 l/kg za klavulansku kiselinu.

Nakon intravenske primjene, i amoksicilin i klavulanska kiselina su nađeni u žučnjaku, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu te sinovijalnoj i peritonealnoj tekućini, žuči i gnoju. Amoksicilin se adekvatno ne distribuira u cerebrospinalnu tekućinu.

Iz ispitivanja na životinjama ne postoje dokazi o značajnom zadržavanju tvari u tkivu koje potječu od obje komponente lijeka. Amoksicilin se, kao i većina penicilina, može naći u majčinom mlijeku. I klavulanska kiselina se može naći u majčinom mlijeku u tragovima (vidi odjeljak 4.6).

Biotransformacija

Amoksicilin se djelomično izlučuje u urin kao neaktivna peniciloična kiselina u količinama ekvivalentnim 10-25% početne doze. Klavulanska kiselina se u ljudi ekstenzivno metabolizira i eliminira u urin i feces te kao ugljični dioksid u izdahu.

Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksicilina je putem bubrega dok se klavulanska kiselina izlučuje i bubrezima i drugim mehanizmima.

Amoksicilin i klavulanska kiselina imaju poluvrijeme eliminacije oko jedan sat i srednji ukupni klirens oko 25 l/h kod zdravih ljudi. U urin se u nepromijenjenom obliku izluči približno 60-70% amoksicilina i približno 40-65% klavulanske kiseline tijekom prvih 6 sati nakon primjene jedne bolusne intravenske injekcije (1000mg.+ 200mg). Različitim ispitivanjima je dokazano da se u urin izluči 50-85% amoksicilina i 27-60% klavulanske kiseline tijekom 24 sata. Najveća količina klavulanske kiseline izluči se tijekom prva dva sata nakon primjene.

Istodobna primjena probenecida usporava izlučivanje amoksicilina, ali ne odgađa izlučivanje klavulanske kiseline putem bubrega (vidjeti dio 4.5).

Dob

Poluvrijeme eliminacije amoksicilina je slično za djecu u dobi od oko 3 mjeseca do 2 godine kao i za stariju djecu i odrasle. Kod vrlo male djece (uključujući prijevremeno rođenu novorođenčad) ne bi trebalo primjenjivati lijek više od dva puta dnevno tijekom prvog tjedna života s obzirom na nedovoljno razvijen mehanizam bubrežne eliminacije. Treba pripaziti na odabir doze kod starijih bolesnika obzirom da je veća vjerojatnost da imaju smanjenu bubrežnu funkciju te je korisno pratiti istu.

Oštećenje bubrega

Ukupan klirens seruma za amoksicilin/klavulansku kiselinu se smanjuje proporcionalno sa smanjenjem bubrežne funkcije. Smanjenje klirensa je izraženije za amoksicilin nego za klavulansku kiselinu s obzirom da se veći udio amoksicilina izlučuje putem bubrega. Stoga doziranje kod ljudi s oštećenjem bubrega mora spriječiti pretjeranu akumulaciju amoksicilina uz održavanje dovoljne količine klavulanske kiseline (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

Lijek treba dozirati s oprezom bolesnicima s oštećenjem jetre i redovito pratiti jetrenu funkciju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju opasnost za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i toksičnog učinka na reprodukciju.

Ispitivanje toksičnosti ponovljenih doza amoksicilina i klavulanske kiseline na psima rezultiralo je nadraženošću želuca, povraćanjem i promjenom boje jezika.

Nije provedeno ispitivanje kancerogenosti lijeka Augmentin ili njegove djelatne komponente.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Augmentin injekcije ne smiju se miješati s krvnim proizvodima, ostalim proteinskim tekućinama kao što su hidrolizati proteina niti s intravenskim lipidnim emulzijama.

Ako se Augmentin propisuje istodobno s aminoglikozidom, antibiotike se ne smije miješati u istoj štrcaljki, spremniku niti priboru za intravensku tekućinu, jer može doći do gubitka djelovanja aminoglikozida.

Augmentin se ne smije miješati s infuzijama koje sadrže glukozu, dekstran ili bikarbonat.

6.3 Rok valjanosti

Prašak u bočicama

2 godine.

Rekonstituirane bočice (za intravensku injekciju ili prije razrjeđivanja za infuziju)

Rekonstituirana otopina (1 bočica s 20 ml vode za injekcije Ph.Eur.) se treba primijeniti ili razrijediti odmah, unutar 20 minuta.

Razrijeđen za intravensku infuziju

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je 2-3 sata na temperaturi od 25°C, ili 8 sati na temperaturi od 5°C. S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirana i razrijeđena otopina (1 rekonstituirana boca u najmanjem volumenu od 100 ml infuzijske tekućine) se treba primijeniti odmah.

Intravenska infuzija amoksicilin/klavulanske kiseline može se dati u rasponu različitih intravenskih tekućina.

Zadovoljavajuće koncentracije antibiotika zadržale su se na 5°C i na sobnoj temperaturi (25°C) u preporučenim volumenima navedenih tekućina za infuziju. Ukoliko se rekonstituiraju i održavaju na sobnoj temperaturi (25°C), infuzije je potrebno dovršiti unutar vremena navedenih u sljedećoj tablici.

<u>Intravenska infuzija</u>	<u>Stabilnost na 25°C</u>
voda za injekcije (Ph.Eur.)	3 sata
0,9% w/v intravenska infuzija natrijevog klorida (9 mg/ml)	3 sata
injekcija 1959 otopine natrijevog klorida (Ringerova otopina)	2 sata
intravenska infuzija otopine natrijevog laktata (Ringer-Laktat: Hartmannova otopina)	2 sata
intravenska infuzija 0,3% w/v kalijevog klorida i 0,9% w/v natrijevog klorida (3 mg/ml i 9 mg/ml)	2 sata

Za čuvanje na 5°C, rekonstituirane otopine lijeka Augmentin za intravensku primjenu mogu se pohraniti u prethodno ohlađene infuzijske vrećice koje sadrže ili vodu za injekciju (Ph. Eur.) ili natrijev klorid (BP) (0,9% w/v), koje se mogu čuvati i do 8 sati. Nakon toga, infuziju treba primijeniti odmah nakon postizanja sobne temperature.

Stabilnost Augmentin otopine za intravensku primjenu ovisi o koncentraciji. U slučaju da je potrebna uporaba više koncentriranih otopina, u skladu s tim je potrebno prilagoditi stabilnost.

Augmentin za intravensku primjenu je manje stabilan u infuzijama koje sadrže glukozu, dekstran ili bikarbonat. Rekonstituirana otopina amoksicilina/klavulanske kiseline može se ubrizgati u sistem za infuziju u razdoblju od 3 do 4 min.

Svu preostalu otopinu antibiotika valja ukloniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica od 25 ml (Ph. Eur. tip I ili Ph. Eur. tip III) s klorobutilnim gumenim zatvaračem i zaštitnim prstenom.

Pakiranje od 10 staklenih bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu primjenu. Preostalu neupotrijebljenu otopinu treba baciti.

Rekonstituciju/razrjeđivanje treba pripremiti u aseptičkim uvjetima. Prije primjene, pripremljenu otopinu treba vizualno pregledati ima li vidljivih čestica. Smije se primijeniti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Priprema otopine za intravensku injekciju

Voda za injekcije (Ph.Eur.) je uobičajeno otapalo. Augmentin se otapa u 20 ml otapala. Iz toga proizlazi otprilike 20,9 ml otopine za jednokratnu primjenu. Moguće je da se prilikom rekonstitucije pojavi prolazno ružičasto obojenje. Rekonstituirana otopina je uobičajeno bezbojna do žute boje.

Augmentin se treba primijeniti unutar 20 minuta od rekonstitucije.

Priprema otopine za intravensku infuziju

Augmentin injekcije nisu prikladne za višedoznu primjenu.

Augmentin se treba rekonstituirati kao što je prethodno opisano za injekcije. Rekonstituiranu otopinu treba bez odlaganja dodati u 100 ml infuzijske tekućine pomoću mini vrećice ili „in-line“ birete.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline d.o.o.
Ulica Damira Tomljanovića Gavrana 15
10020 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-864806909

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. veljače 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. svibnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Svibanj 2018.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>.