

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

#### Augmentin® ES

(600 mg + 42,9 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każde 5 ml zawiesiny zawiera 600 mg amoksycyliny w postaci trójwodnej amoksycyliny i 42,9 mg kwasu klawulanowego w postaci klawulanianu potasu.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Preparaty Augmentin podawane doustnie są wskazane do krótkotrwałego leczenia zakażeń wywołanych bakteriami wrażliwymi na ten antybiotyk.

**Zakażenia górnych dróg oddechowych** - np. ostre zapalenia ucha środkowego wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* (MIC dla penicylin  $\leq 4$   $\mu\text{g/ml}$ ) (w tym PRSP), *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*; zapalenie migdałków i gardła, zapalenie zatok typowo wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* (w tym PRSP), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* i *Streptococcus pyogenes*.

**Zakażenia dolnych dróg oddechowych** - np. w płatowym i odoskrzelowym zapaleniu płuc, zwykle wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* (w tym PRSP), *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*.

**Zakażenia skóry i tkanek miękkich** - zwykle wywołane przez *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Augmentin ES jest zalecany w dawce (90 mg + 6,4 mg)/kg mc./dobę w dwu dawkach podzielonych co 12 godzin przez 10 dni, u dzieci w wieku od 3 miesiąca życia.

Nie ma danych odnośnie stosowania preparatu u dzieci o masie ciała większej niż 40 kg i u dorosłych. Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania preparatu Augmentin ES u dzieci młodszych niż 3 miesiąc życia.

Preparat Augmentin ES nie zawiera takiej samej ilości kwasu klawulanowego (w postaci soli potasowej) jak inne zawiesiny preparatu Augmentin.

Preparat Augmentin ES zawiera 42,9 mg kwasu klawulanowego w 5 ml sporządzonej zawiesiny, podczas gdy preparaty Augmentin (125 mg + 31 mg)/5 ml, Augmentin (250 mg + 62,5 mg)/5 ml i Augmentin (400 mg + 57 mg)/5ml w tej samej objętości sporządzonej zawiesiny zawierają odpowiednio: 31,25 mg, 62,5 mg i 57 mg kwasu klawulanowego. Wobec tego, Augmentin ES nie powinien być wymieniany przez farmaceutę na te preparaty.

### ***Dawkowanie w niewydolności nerek***

Brak danych odnośnie dawek zalecanych dla chorych z klirensiem kreatyniny  $\leq 30$  ml/min.

### ***Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby***

Dawka powinna być ustalona ostrożnie; monitorowanie czynności wątroby powinno być przeprowadzane w regularnych odstępach. Nie istnieją dane wystarczające dla zalecenia wielkości dawek.

### **Sposób podawania:**

Augmentin ES przeznaczony jest do podawania doustnego.

Aby zminimalizować możliwość wystąpienia niekorzystnych działań na przewód pokarmowy, preparat Augmentin należy zażywać na początku posiłku. Wchłanianie preparatu Augmentin jest optymalne, gdy jest on przyjmowany na początku posiłku.

Wchłanianie kwasu klawulanowego poprawia się, kiedy Augmentin ES jest podawany na początku posiłku. Leczenie preparatem Augmentin nie powinno trwać dłużej niż 14 dni bez dokonania powtórnej oceny stanu zdrowia pacjenta przez lekarza.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na penicyliny lub którykolwiek składnik preparatu.

Nadwrażliwość na inne antybiotyki beta-laktamowe, np. cefalosporyny.

Wystąpienie w przeszłości żółtaczk i (lub) zaburzeń czynności wątroby związanych ze stosowaniem preparatów zawierających amoksycylinę z kwasem klawulanowym lub innych antybiotyków z grupy penicylin.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Augmentin ES niezbędne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego uprzednio występujących reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne alergeny.

Donoszono o ciężkich przypadkach reakcji uczuleniowych (anafilaktycznych) czasami kończących się śmiercią, u pacjentów leczonych amoksycyliną. Możliwość wystąpienia takich reakcji jest większa u osób, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny (patrz „Przeciwwskazania”). Jeśli wystąpi reakcja alergiczna należy przerwać stosowanie preparatu Augmentin ES i zastąpić go innym lekiem. Może być konieczne podawanie adrenaliny, tlenu, dożylnych kortykosteroidów, utrzymywanie drożności dróg oddechowych, w tym intubacja.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych rzadko obserwowano rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka, złuszczone zapalenie skóry i ostrą uogólnioną osutkę krostkową.

Jeśli wystąpią zmiany na skórze podawanie leku Augmentin należy przerwać.

Leczenie preparatem Augmentin nie jest wskazane, jeśli u pacjenta podejrzewa się mononukleozę zakaźną, ponieważ stwierdzono związek pomiędzy występowaniem osutek rumieniowatych, a leczeniem amoksycyliną pacjentów z mononukleozą zakaźną.

Długotrwałe stosowanie preparatu Augmentin ES może czasami powodować rozwój drobnoustrojów opornych na ten lek.

W czasie długotrwałego leczenia, zaleca się okresowe badania czynności narządów wewnętrznych, w tym nerek, wątroby i układu krwiotwórczego.

Rzadko opisywano wydłużenie czasu protrombinowego u pacjentów leczonych tym antybiotykiem. Podczas jednoczesnego stosowania preparatu Augmentin ES i antykoagulantów należy monitorować parametry krzepliwości krwi.

Zmiany w wynikach testów czynnościowych wątroby obserwowano u niektórych pacjentów przyjmujących preparat Augmentin ES. Znaczenie kliniczne tych zmian nie zostało określone, ale preparat Augmentin należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawka powinna być dostosowana do stopnia niewydolności. (Patrz „Dawkowanie i sposób podawania”).

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wydalanego moczu, bardzo rzadko obserwowano krystalurię - wytrącanie kryształków amoksycyliny w moczu, szczególnie przy podawaniu dożylnym. Podczas podawania dużych dawek amoksycyliny, zaleca się zwiększenie ilości podawanych płynów, aby zminimalizować możliwość tworzenia się kryształków amoksycyliny w moczu.

Znane są przypadki występowania rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego po stosowaniu antybiotyków o szerokim zakresie działania, dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tej możliwości u pacjentów, u których wystąpiła biegunka (zwłaszcza ciężka lub uporczywa) w trakcie leczenia amoksycyliną lub po jego zakończeniu. W lżejszych przypadkach wystarczy odstawić lek. W cięższych podaje się doustnie metronidazol, wankomycynę lub stosuje się inne odpowiednie leczenie. Nie należy stosować leków hamujących perystaltykę jelit lub działających zapierająco.

Zawiesina Augmentin ES zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny i dlatego należy zachować ostrożność stosując ją u pacjentów z fenyloketonurią. Każde 5 ml zawiesiny zawiera 7 mg fenyloalaniny.

#### 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne formy interakcji

Nie zaleca się równoczesnego podawania preparatu Augmentin z probenecydem. Probenecyd zmniejsza wydzielenie amoksycyliny w kanalikach nerkowych, co może spowodować podwyższenie stężeń i przedłużone utrzymywanie się amoksycyliny w surowicy, ale nie kwasu klawulanowego.

Równoczesne podawanie allopurinolu i amoksycyliny znacznie zwiększa częstość występowania osutek skórnych u pacjentów otrzymujących jednocześnie te dwa leki. Nie wiadomo, czy zwiększenie częstości występowania osutek po amoksycylinie jest spowodowane przez allopurinol. Brak jest danych na temat równoczesnego podawania preparatu Augmentin i allopurinolu.

Podobnie jak inne antybiotyki o szerokim zakresie działania, preparat Augmentin może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, o czym należy uprzedzić pacjentki leczone tym preparatem.

#### 4.6 Cięża lub laktacja

##### Stosowanie w czasie ciąży

W badaniach nad wpływem preparatu Augmentin podawanego doustnie i parenteralnie (dawki do 10 razy przewyższające dawki terapeutyczne u ludzi) na procesy rozrodu zwierząt (myszy i szczurów) nie stwierdzono działania teratogennego.

W pojedynczym badaniu u kobiet, z przedterminowym, przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego wykazano, że zapobiegawcze leczenie preparatem Augmentin ES może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia martwiczego zapalenia jelit u noworodków. Podobnie, jak w przypadku wielu innych leków, należy unikać stosowania go w ciąży (zwłaszcza w pierwszym trymestrze), chyba, że lekarz uzna zastosowanie preparatu za bezwzględnie konieczne.

##### Stosowanie w czasie laktacji

Preparat Augmentin ES może być stosowany w okresie laktacji, jednak odnotowano występowanie uczulenia niemowląt przez jego śladowe ilości wydzielane do mleka kobiecego.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie wykazano wpływu.

#### 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane amoksycyliny, podobnie jak w przypadku innych leków z grupy penicylin, nie są częste, zazwyczaj są lekkie i przemijające.

Jak każdy lek, Augmentin może powodować działania niepożądane.

Zaobserwowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane u około 14% chorych włączonych do programu badań klinicznych w firmie GSK i leczonych preparatem Augmentin ES, które to zostało uznane przez badacza jako mające prawdopodobny związek z badanym lekarstwem.

Dane z dużych badań klinicznych zostały wykorzystane do określenia częstości działań niepożądanych od bardzo częstych do rzadkich.

Określenie częstości wszystkich innych działań niepożądanych (np. tych występujących z częstością < 1/10 000) zostały głównie określone z wykorzystaniem danych na temat stosowania leku na rynku i odnoszą się do zgłaszanych przypadków a nie do rzeczywistej częstości.

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania:

bardzo często  $\geq 1/10$ ,

często  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ,

niezbyt często  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ .

rzadko  $\geq 1/10\ 000$ , i  $< 1/1000$

bardzo rzadko  $< 1/10\ 000$ .

##### Zakażenia i infestacja

Często: kandydoza skóry i błon śluzowych

#### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Rzadko: przemijająca leukopenia (w tym neutropenia), przemijająca małopłytkowość  
Bardzo rzadko: przemijająca agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy (patrz pkt. 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja, choroba posurowicza, alergiczne zapalenie naczyń.

#### **Zaburzenia układu nerwowego**

Niezbyt często: zawroty głowy, bóle głowy  
Bardzo rzadko: przemijająca nadmierna ruchliwość i drgawki. Drgawki mogą wystąpić u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub otrzymujących duże dawki leku.

#### **Zaburzenia żołądkowo-jelitowe**

Często: biegunka, nudności, wymioty

Nudności są najczęściej związane ze stosowaniem wyższych dawek leku. Objawy ze strony przewodu pokarmowego można zmniejszyć stosując lek Augmentin ES na początku posiłków.

Niezbyt często: niestrawność

Bardzo rzadko: związane ze stosowaniem antybiotyku zapalenie jelit (w tym rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego).

Rzadko: stwierdzano powierzchowne przebarwienia zębów u dzieci spowodowane stosowaniem zawiesiny. Szczotkowanie zębów zwykle usuwa te przebarwienia.

#### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Niezbyt często: u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi odnotowano przypadki umiarkowanego podwyższenia aktywności AspAT i (lub) AlAT, ale znaczenie tego faktu nie jest znane.

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczką zastoinową. Doniesienia o objawach ze strony wątroby były częstsze w przypadku stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym niż w przypadku stosowania innych penicylin.

Objawy ze strony wątroby opisywano przede wszystkim u mężczyzn i osób starszych i mogą one być związane z przedłużonym czasem leczenia. Bardzo rzadko donoszono o występowaniu tego typu objawów u dzieci.

Objawy kliniczne zwykle pojawiają się w czasie lub tuż po leczeniu, ale w niektórych przypadkach mogą wystąpić po kilku tygodniach po ukończeniu leczenia. Są one zwykle przemijające. Objawy te mogą być ciężkie, w krańcowo rzadkich przypadkach opisywano zgony.

Takie przypadki były prawie zawsze powiązane z ciężką chorobą w tle lub z lekarstwem podawanym jednocześnie, mającym toksyczne działanie na wątrobę.

#### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Niezbyt często: wysypki, świąd, pokrzywka

Rzadko: rumień wielopostaciowy

Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry, ostra uogólniona osutka krostkowa.

W przypadku zaobserwowania następujących objawów: obrzęku naczynioruchowego, anafilaksji, choroby posurowiczej, zapalenia naczyń, wysypek, świądu, pokrzywki, rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka, pęcherzowego złuszczonego zapalenie skóry i ostrej uogólnionej osutki krostkowej należy odstawić preparat Augmentin ES.

#### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Bardzo rzadko: śródmiaższowe zapalenie nerek, krystaluria (tworzenie się kryształków amoksycyliny w moczu).

Krystaluria może wystąpić, zwłaszcza w przypadku, gdy zastosowano duże dawki (patrz pkt. 4.9 Przedawkowanie).

#### **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

Bardzo rzadko: bolesność i świąd pochwy z nadmierną wydzieliną.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Mogą wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej.

Donoszono o przypadkach tworzenia się kryształków amoksycyliny w moczu (krystaluria), co w niektórych przypadkach prowadziło do niewydolności nerek (patrz pkt.4.4: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Należy zastosować leczenie objawowe ze zwróceniem szczególnej uwagi na równowagę wodno-elektrolitową.

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można usunąć z krążenia za pomocą hemodializy.

Badanie prospektywne u 51 chorych dzieci w ośrodku zatruc zasugerowało, że przedawkowanie amoksycyliny poniżej 250 mg/kg nie jest związane ze znaczącymi objawami klinicznymi i nie wymaga płukania żołądka.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, połączenia penicylin z inhibitorami beta-laktamazy. Kod ATC: J 01 CR 02

Preparat Augmentin jest półsyntetycznym antybiotykiem o szerokim zakresie działania, obejmującym Gram-dodatnie i Gram-ujemne bakterie chorobotwórcze występujące u chorych leczonych w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych. Oporność bakterii na wiele antybiotyków beta-laktamowych jest związana z wytwarzaniem enzymów (beta-laktamaz), które rozkładają antybiotyk, nim zdola on zadziałać na drobnoustroj chorobotwórczy. Kwas klawulanowy zawarty w preparacie Augmentin jest beta-laktamem o budowie podobnej do penicylin. Hamując aktywność beta-laktamaz, powodujących oporność drobnoustrojów, przywraca ich wrażliwość na amoksycylinę, występującą w stężeniach, które są łatwo osiągalne w organizmie chorego. Działa na beta-laktamazy kodowane w plazmidach, które w większości biorą udział w przekazywaniu oporności na lek. Słabiej działa na beta-laktamazy kodowane w chromosomach. Sam kwas klawulanowy ma słabe działanie przeciwbakteryjne, jednakże jego połączenie z amoksycyliną daje lek przeciwbakteryjny, znajdujący zastosowanie w leczeniu szpitalnym i ambulatoryjnym i działający na wiele rodzajów drobnoustrojów - w tym opornych na działanie innych antybiotyków beta-laktamowych.

### Wartości graniczne

MIC graniczne ( $\mu\text{g/ml}$ ) dla Augmentin ES zostały przedstawione w tabeli poniżej:

drobnoustroj	MIC graniczne ( $\mu\text{g/ml}$ ) dla Augmentin ES		
	Wrażliwe	Średnio wrażliwe	Oporne
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 4/2$	8/4	$\geq 6/8$
<i>Haemophilus spp.</i>	$\leq 4/2$		$\geq 8/4$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 4/2$		$\geq 8/4$
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 4/2$		$\geq 8/4$

### Zakres przeciwbakteryjnego działania leku

Częstość występowania oporności zależy od różnic geograficznych i od czasu w jakim uzyskano szczepy, dlatego pożądana jest informacja o lokalnej oporności szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Poniższa informacja daje jedynie orientacyjne wskazówki na temat prawdopodobieństwa wrażliwości drobnoustrojów na Augmentin ES.

W poniższej tabeli przedstawiono zakresy różnic między wartościami MIC dla nabytej oporności na Augmentin ES w krajach Unii Europejskiej.

Rodzaje szczepów	Zakresy różnic między wartościami MIC
<b>Wrażliwe</b>	
<u>Gram-dodatnie tlenowce:</u>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (metycyliny-wrażliwe, w tym szczepy produkujące beta -laktamazy)*	0,00 – 9,84
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (w tym penicyliny-oporne szczepy (PRSP) w tym MIC $\leq 4\mu\text{g/ml}$ dla penicylin)*	1,47 – 1,82
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	Nie znany
<u>Gram-ujemne tlenowce:</u>	
<i>Haemophilus influenzae</i> (w tym szczepy produkujące beta-laktamazy)*	0,00 – 0,29
<i>Moraxella catarrhalis</i> (w tym szczepy produkujące beta -laktamazy)*	0,00
<b>Oporne</b>	
<u>Gram-dodatnie tlenowce</u>	
Metycyliny-oporne <i>Staphylococci</i> (MRSA/MRSE)	Nie znany
<u>Gram-ujemne tlenowce</u>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nie znany
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Nie znany
<i>Acinetobacter spp.</i>	Nie znany
<i>Serratia spp.</i>	Nie znany

<i>Citrobacter</i> spp.	Nie znany
<u>Beztlenowce</u>	Nie znany
<i>Clostridium difficile</i>	
Atypowe bakterie	Nie znany
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
	Nie znany

N/A+ nie dotyczy

**\* Udowodniona skuteczność kliniczna dla wrażliwych szczepów w zarejestrowanych wskazaniach klinicznych**

**Oporność krzyżowa:** amoksycylina może wykazywać krzyżową oporność z innymi antybiotykami beta-laktamowymi, lekami będącymi połączeniem antybiotyków beta-laktamowych z inhibitorami beta-laktamazy oraz z cefalosporynami w zależności od różnic w mechanizmach oporności różnych patogenów. W przypadku zmiany punktu uchwytu (białek wiążących penicyliny (PBPs) jak w przypadku *Streptococcus pneumoniae*, tylko izolowane szczepy z dużą opornością na penicyliny wykazują krzyżową oporność na amoksycylinę.

Te izolowane szczepy z dużą opornością na amoksycylinę wykazują w znacznym odsetku krzyżową oporność na makrolidy i cefalosporyny drugiej generacji.

Amoksycylina z kwasem klawulanowym może być odporna na działanie kodowanych w plazmidach beta-laktamaz znanych jako beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (ESBL), które głównie są produkowane przez *Klebsiella pneumoniae*, i *Escherichia coli*. Enzymy TEM-3 do TEM -26 i SHV-2 do SHV-6 należą do tej grupy i powodują oporność na drugą i trzecią generację cefalosporyn i monobaktamów.

Metaloenzymy wykryte u *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas* spp., *Burkholderia cepacea*, *Bacteroides fragilis*, *Serratia marcescens* i *Pseudomonas aeruginosa* są kolejną grupą beta-laktamaz kodowanymi przez plazmidy. Obecne inhibitory beta-laktamaz nie hamują działania tych enzymów. Kodowane bądź indukowane chromosomalnie beta-laktamazy z klasy AmpC znaleziono u *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Serratia*, *Providencia* i *Pseudomonas aeruginosa*. Oporność jest obserwowana w stosunku do pierwszej, drugiej i trzeciej generacji cefalosporyn i beta-laktamów stosowanych w połączeniu z inhibitorami beta-laktamazy w tym połączenia amoksycylina z kwasem klawulanowym. Penicylinazy gram-dodatnich szczepów *Staphylococcus aureus* nie działają na kwas klawulanowy.

**Mechanizmy oporności:** Kwas klawulanowy zapobiega przekazywaniu oporności poprzez działanie na kodowane w plazmidach beta-laktamazy, (TEM-1, TEM-2, SHV-1) często występujące u niektórych gatunków *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus* i *Klebsiella*. W podobny sposób, kwas klawulanowy utrzymuje swoją aktywność wobec beta-laktamaz ze zwiększonym spektrum (ESBL). Słabiej działa na metaloenzymy i beta-laktamazy kodowane w chromosomach.

Duża zawartość amoksycyliny w Augmentin ES poprawia skuteczność działania na drobnoustroje z opornością przenoszoną przez modyfikację białka wiążącego penicyliny (PBPs).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Dwa składniki preparatu Augmentin, amoksycylina i kwas klawulanowy są całkowicie rozpuszczalne w wodnych roztworach w zakresie pH występującym w ustroju. Oba składniki są szybko i dobrze wchłaniane po podaniu doustnym. Wchłanianie preparatu jest optymalne, gdy jest on przyjmowany na początku posiłku.

**Farmakokinetyka**

Parametry farmakokinetyczne (średnia  $\pm$  SD) preparatu Augmentin ES podawanego dzieciom<sup>(15)</sup> w dawce 45mg/kg mc. co 12 godzin.

**Średnie parametry farmakokinetyczne**

Postać	C <sub>max</sub> (mg/l)	t <sub>max</sub> * (godz.)	AUC <sub>(0-1)</sub> (mg.godz/l)	t <sub>1/2</sub> (godz.)
Augmentin ES (600 mg + 42,9 mg)/5ml podawany w dawce 45 mg amoksycyliny/kg mc. co 12-godzin	<i>Amoksycylina</i>			
	15,7 $\pm$ 7,7	2,0 (1,0 – 4,0)	59,8 $\pm$ 20,0	1,4 $\pm$ 0,3
	<i>Kwas klawulanowy</i>			
	1,7 $\pm$ 0,9	1,1 (1,0 – 4,0)	4,0 $\pm$ 1,9	1,1 $\pm$ 0,3

\*mediana i zakres dla t<sub>max</sub>

Stężenia amoksycyliny w osoczu osiągane przez preparat Augmentin ES są podobne do tych, otrzymanych przy dawkach równorzędnych amoksycyliny bez kwasu klawulanowego, podawanej drogą doustną.

Jednoczesne podanie probenecydu opóźnia wydalanie amoksycyliny, ale nie wpływa na nerkowe wydalanie kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne formy niezgodności).

**Dystrybucja**

Po podaniu dożylnym obserwuje się terapeutyczne stężenia obu składników preparatu Augmentin w tkankach i płynach ustrojowych - pęcherzyku żółciowym, narządach jamy brzusznej, skórze, tkance tłuszczowej, mięśniach, w płynach, takich jak: płyny stawowe, płyn otrzewnowy, żółć, ropa. Oba składniki charakteryzują się słabym wiązaniem z białkami surowicy - kwas klawulanowy w około 25%, amoksycylina w około 18%. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby którykolwiek ze składników preparatu odkładał się w narządach wewnętrznych.

Amoksycylina, jak większość penicylin, przenika do mleka kobiecego. Również śladowe ilości kwasu klawulanowego mogą przenikać do mleka kobiet karmiących piersią.

Z wyjątkiem ryzyka wywołania uczulenia związanego z wydzielaniem do mleka kobiecego śladowych ilości leku, nie zaobserwowano innego szkodliwego działania na oseska.

Badania na zwierzętach wykazały, że oba składniki preparatu Augmentin mogą przenikać przez łożysko. Jednakże nie obserwowano wpływu na płodność lub występowanie wad u płodu.

**Eliminacja**

Tak jak w przypadku innych penicylin, główną drogą wydalania amoksycyliny są nerki, podczas gdy kwas klawulanowy jest wydalany przez nerki jak również innymi drogami. Około 60 do 70% amoksycyliny i 40 do 65% kwasu klawulanowego jest wydalane w postaci niezmięnionej w czasie pierwszych 6 godzin od momentu podania doustnej dawki 250/125 mg lub dawki 500/125 mg. 10 – 25% dawki amoksycyliny jest częściowo wydalana z moczem w postaci nieczynnego kwasu penicylinowego. Kwas klawulanowy u ludzi jest metabolizowany do kwasu 2,5-dihydro-4-(2-hydroksyetylo)-5-oksyo-1H-pirolu-3-karboksyłowego i 1-amino-4-hydroksy-butan-2-onu wydalanych z moczem i kałem, oraz dwutlenku węgla wydalanych z wydychanym powietrzem.

**5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Amoksycylina i kwas klawulanowy podawane szczurom i myszom w połączeniu 2:1 lub kwas klawulanowy podawany osobno nie wpływały na płodność, ciążę (w tym na rozwój embrionalny i płodowy) lub poród. Ponadto nie zaobserwowano ujemnych efektów w rozwoju embrionalno-płodowym

ani zmian w zdolności do przeżycia, wzroście, rozwoju, zachowaniu lub funkcji reprodukcyjnej<sup>(15)</sup> potomstwa (F<sub>1</sub>).

Klawulanian potasowy podawany oddzielnie lub w połączeniu z amoksycyliną 1:2 lub 1:4 nie wykazał potencjału genotoksycznego w szerokiej gamie badań nad genotoksycznością *in vitro* oraz *in vivo*.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Guma ksantanowa  
Aspartam  
Dwutlenek krzemu (USNF)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Karboksymetyloceluloza sodowa  
Aromat truskawkowy

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności przechowywaniu

Proszek dla zawiesiny podawanej doustnie:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przygotowaną do użycia zawiesinę (lek po dodaniu wody) należy przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C), nie dłużej niż 10 dni.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w opakowaniu zewnętrznym.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka szklana bezbarwna zabezpieczona korkiem aluminiowym z pierścieniem gwarancyjnym oraz polipropylenowa miarka pozwalająca odmierzyć 2,5 ml, 5 ml, 7,5 ml i 10 ml, w tekturowym pudełku.

Butelki z proszkiem do sporządzania zawiesiny o objętości: 50 ml, 75 ml, 100 ml lub 150 ml.

Opakowania o pojemności 50 ml, 75 ml, 100 ml i 150 ml.

Niektóre z opakowań mogą nie znajdować się w sprzedaży.

### 6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

#### sporządzanie zawiesiny - opakowanie 50 ml

W celu przygotowania zawiesiny należy lekko wstrząsnąć butelką w celu rozluźnienia proszku. Następnie dodać 50 ml chłodnej, przegotowanej wody i energicznie wstrząsnąć. Drugim sposobem przygotowania zawiesiny jest napełnienie butelki chłodną, przegotowaną wodą do 2/3 poziomu oznakowanego na etykiecie kreską, starannie wstrząsnąć i uzupełnić chłodną, przegotowaną wodą do kreski. Odstawić na 5 min w celu uzyskania jednorodnej zawiesiny. Wstrząsać dokładnie przed każdym użyciem.

sporządzanie zawiesiny - opakowanie 75 ml

W celu przygotowania zawiesiny należy lekko wstrząsnąć butelką w celu rozluźnienia proszku. Następnie dodać 70 ml chłodnej, przegotowanej wody i energicznie wstrząsnąć. Drugim sposobem przygotowania zawiesiny jest napełnienie butelki chłodną, przegotowaną wodą do 2/3 poziomu oznakowanego na etykiecie kreską, starannie wstrząsnąć i uzupełnić chłodną, przegotowaną wodą do kreski. Odstawić na 5 min w celu uzyskania jednorodnej zawiesiny. Wstrząsać dokładnie przed każdym użyciem.

sporządzanie zawiesiny - opakowanie 100 ml

W celu przygotowania zawiesiny należy lekko wstrząsnąć butelką w celu rozluźnienia proszku. Następnie dodać 90 ml chłodnej, przegotowanej wody i energicznie wstrząsnąć. Drugim sposobem przygotowania zawiesiny jest napełnienie butelki chłodną, przegotowaną wodą do 2/3 poziomu oznakowanego na etykiecie kreską, starannie wstrząsnąć i uzupełnić chłodną, przegotowaną wodą do kreski. Odstawić na 5 min w celu uzyskania jednorodnej zawiesiny. Wstrząsać dokładnie przed każdym użyciem.

sporządzanie zawiesiny - opakowanie 150 ml

W celu przygotowania zawiesiny należy lekko wstrząsnąć butelką w celu rozluźnienia proszku. Następnie dodać 135 ml chłodnej, przegotowanej wody i energicznie wstrząsnąć. Drugim sposobem przygotowania zawiesiny jest napełnienie butelki chłodną, przegotowaną wodą do 2/3 poziomu oznakowanego na etykiecie kreską, starannie wstrząsnąć i uzupełnić chłodną, przegotowaną wodą do kreski. Odstawić na 5 min w celu uzyskania jednorodnej zawiesiny. Wstrząsać dokładnie przed każdym użyciem.

Każde 5 ml zawiesiny zawiera 600 mg amoksycyliny w postaci trójwodnej amoksycyliny i 42,9 mg kwasu klawulanowego w postaci klawulanianu potasowego.

**Uwaga:** należy dobrze wstrząsnąć zawiesinę do podawania doustnego przed każdym użyciem.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS  
Wielka Brytania

## 8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12306

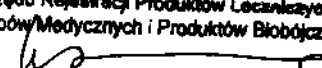
## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

19.04.2006 - 18.04.2011

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych  
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
ZATWIERDZA

19.04.2006

**PREZES**  
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych  
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
  
dr n. farm. Leszek Borkowski