CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Augmentin MFF, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr sporządzonej zawiesiny doustnej zawiera 80 mg amoksycyliny (*Amoxicillinum*) w postaci amoksycyliny trójwodnej oraz 11,4 mg kwasu klawulanowego (*Acidum clavulanicum*) w postaci potasu klawulanianu.

5 ml zawiesiny doustnej zawiera 400 mg amoksycyliny w postaci amoksycyliny trójwodnej oraz 57 mg kwasu klawulanowego w postaci potasu klawulanianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każdy mililitr sporządzonej zawiesiny doustnej zawiera 2,5 mg aspartamu (E951). Aromat leku Augmentin MFF zawiera maltodekstrynę (glukozę) i alkohol benzylowy (0,003 mg w każdym mililitrze sporządzonej zawiesiny doustnej) (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.
Biały do białawego proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Augmentin MFF wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci i dorosłych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

- ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane);
- ostre zapalenie ucha środkowego;
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);
- pozaszpitalne zapalenie płuc;
- zapalenie pęcherza moczowego;
- odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej;
- zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie kości i szpiku.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawki są wyrażone w odniesieniu do zawartości amoksycyliny z kwasem klawulanowym z wyjątkiem określenia dawek w odniesieniu do pojedynczego składnika.

Określając dawkę produktu Augmentin MFF do stosowania w leczeniu poszczególnych zakażeń należy brać pod uwagę:

- przewidywane patogeny i ich prawdopodobną wrażliwość na środki przeciwbakteryjne (patrz punkt 4.4);
- ciężkość i umiejscowienie zakażenia;
- wiek, masę ciała, czynności nerek pacjenta jak podano poniżej.

W razie konieczności należy rozważyć zastosowanie innych postaci lub mocy produktu zawierającego amoksycylinę z kwasem klawulanowym, tj. takich, które zawierają większą dawkę amoksycyliny i (lub) zawierają amoksycylinę i kwas klawulanowy w innej proporcji (patrz punkty 4.4 i 5.1).

U dzieci < 40 kg ta postać skojarzenia amoksycyliny z kwasem klawulanowym stosowana według poniższych zaleceń zapewnia maksymalną dawkę dobową 1000 do 2800 mg amoksycyliny i 143 do 400 mg kwasu klawulanowego. Jeśli stwierdzi się, że jest konieczne zastosowanie większej dobowej dawki amoksycyliny, zaleca się zastosowanie innej postaci produktu zawierającego amoksycylinę z kwasem klawulanowym, aby uniknąć niepotrzebnego podawania dużych dawek dobowych kwasu klawulanowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Czas prowadzonego leczenia powinien być określany na podstawie odpowiedzi pacjenta na leczenie. Niektóre zakażenia (np. zapalenie szpiku kostnego) wymagają dłuższego okresu leczenia. Nie należy przedłużać leczenia ponad 14 dni bez powtórnej kontroli stanu zdrowia pacjenta (patrz punkt 4.4 odnośnie przedłużonego leczenia).

U dorosłych i dzieci o masie ciała ≥40 kg należy stosować postaci lub moce produktu zawierającego amoksycylinę z kwasem klawulanowym stosowane u dorosłych.

Dzieci o masie ciała < 40 kg

- Niższa dawka: (25 mg + 3,6 mg)/kg mc./dobę do (45 mg + 6,4 mg)/kg mc./dobę, podawane w dwóch dawkach podzielonych;

- Wyższa dawka: (45 mg + 6,4 mg)/kg mc./dobę do (70 mg + 10 mg)/kg mc./dobę, podawane w dwóch dawkach podzielonych, można rozważać w zakażeniach takich jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok i zakażenia dolnych dróg oddechowych.

Masa ciała [kg]	(25 mg + 3,6 mg)/kg mc./dobę. Dawka w ml **podawana co 12 godzin.**	(45 mg + 6,4 mg)/kg mc./dobę. Dawka w ml **podawana co 12 godzin.**	(70 mg + 10 mg)/kg mc./dobę. Dawka w ml **podawana co 12 godzin.**
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

Masa ciała [kg]	(25 mg + 3,6 mg)/kg mc./dobę. Dawka w ml **podawana co 12 godzin.**	(45 mg + 6,4 mg)/kg mc./dobę. Dawka w ml **podawana co 12 godzin.**	(70 mg + 10 mg)/kg mc./dobę. Dawka w ml **podawana co 12 godzin.**
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

13,0	2,0	3,8	5,8
14,0	2,2	4,0	6,2
15,0	2,4	4,2	6,6
16,0	2,6	4,6	7,0
17,0	2,8	4,8	7,4
18,0	2,8	5,2	8,0
19,0	3,0	5,4	8,4
20,0	3,2	5,6	8,8
21,0	3,4	6,0	9,2

31,0	4,8	8,8	13,6
32,0	5,0	9,0	14,0
33,0	5,2	9,4	14,4
34,0	5,4	9,6	15,0
35,0	5,6	9,8	15,4
36,0	5,6	10,2	15,8
37,0	5,8	10,4	16,2
38,0	6,0	10,8	16,6
39,0	6,2	11,0	17,2

NR – nierekomendowany. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat dawek większych niż (45 mg + 6,4 mg)/kg mc. na dobę produktów Augmentin, zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1.

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania dawek produktów Augmentin, zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1 u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy. Z tego względu nie jest możliwe przedstawienie zaleceń dawkowania w tej populacji.

Należy rozważyć alternatywne doustne postaci preparatu Augmentin, aby zapewnić odpowiednie zalecane dawkowanie leku.

Leczenie dzieci może być prowadzone z zastosowaniem Augmentin w tabletkach lub zawiesinie. U dzieci w wieku 6 lat i poniżej najbardziej odpowiednim do leczenia produktem Augmentin jest zawiesina.

Dawkę produktu leczniczego [ml], którą należy podawać pacjentowi dwa razy na dobę, można także obliczyć wykorzystując poniższy wzór:

$$\textit{Dawka (ml) podawana dwa razy na dobę} = \frac{\textit{Zalecana dawka amoksycyliny}^{*}\textit{ (mg/kg mc./dobę)} \times \textit{masa (kg)}}{\textit{Stężenie amoksycyliny w sporządzonej zawiesinie (mg/ml)} \times \textit{2 (dawki podzielone)}}$$

* W tym obliczeniu wymagane jest uwzględnienie tylko danych dla amoksycyliny.

Przykład obliczeń dla dziecka o masie ciała 14 kg, leczonego dawką produktu leczniczego (25 mg + 3,6 mg)/kg mc./dobę:

$$\textit{Dawka (ml) podawana dwa razy na dobę} = \frac{\textit{25 (mg/kg mc./dobę)} \times \textit{14 (kg)}}{\textit{80 (mg/ml)} \times \textit{2 (dawki podzielone)}}$$

$$\textit{Dawka (ml) podawana dwa razy na dobę} = \frac{\textit{350 (mg)}}{\textit{160 (mg/ml)}}$$

$$\textit{Dawka (ml) podawana dwa razy na dobę} = \textit{2,2 ml}$$

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna. Osoby w podeszłym wieku powinny być leczone za pomocą preparatów Augmentin przeznaczonych dla dorosłych.

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z klirensem kreatyniny (CrCl) większym niż 30 ml/min.

U pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min, nie jest zalecane stosowanie postaci farmaceutycznych produktów zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1, ze względu na brak zaleceń dotyczących możliwości dostosowania dawki.

Zaburzenie czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas dawkowania, kontrolując regularnie czynność wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Produkt Augmentin MFF jest przeznaczony do podawania doustnego.

Aby zminimalizować występowanie możliwej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego i zoptymalizować wchłanianie amoksycyliny z kwasem klawulanowym produkt Augmentin MFF należy zażywać na początku posiłku.

Leczenie można rozpocząć preparatem do stosowania pozajelitowego zgodnie z ChPL postaci do podania dożylnego, a następnie kontynuować preparatem doustnym.

Należy wstrząsnąć butelką z lekiem w celu rozluźnienia proszku, dodać zaleconą ilość wody, odwrócić do góry dnem i wstrząsnąć. Należy wstrząsnąć butelką przed podaniem każdej dawki (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek z penicylin lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wystąpienie w przeszłości ciężkiej natychmiastowej reakcji nadwrażliwości (tj. anafilaksji) na inny lek beta-laktamowy (tj. cefalosporynę, karbapenem lub monobaktam).

Wystąpienie w przeszłości żółtaczki lub zaburzeń czynności wątroby spowodowanych przez amoksycylinę lub kwas klawulanowy (patrz punkt 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia amoksycyliną z kwasem klawulanowym niezbędne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego uprzednio występujących reakcji nadwrażliwości na penicyliny lub cefalosporyny lub inne leki beta-laktamowe (patrz punkty 4.3 i 4.8).

U pacjentów leczonych penicylinami notowano występowanie ciężkich, sporadycznie zakończonych zgonem, reakcji uczuleniowych (w tym anafilaktoidalnych i ciężkich niepożądanych reakcji skórnych). Reakcje nadwrażliwości mogą prowadzić do rozwinięcia się zespołu Kounisa, czyli poważnej reakcji alergicznej, która może prowadzić do zawału serca (patrz punkt 4.8). Możliwość wystąpienia takich reakcji jest większa u osób, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny oraz u osób z chorobami atopowymi. Zapalenie jelit indukowane lekami (ang.drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) raportowano głównie u dzieci otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym (patrz punkt 4.8). Jest to reakcja alergiczna, której wiodącym objawem są przewlekłe wymioty (1 do 4 godzin po przyjęciu leku), z jednoczesnym brakiem objawów alergii: skórnych lub oddechowych. Dalsze objawy mogą obejmować ból brzucha, biegunkę, niedociśnienie lub leukocytozę z neutrofilią. Raportowano ciężkie przypadki, w tym z progresją do wstrząsu.

Jeśli wystąpi reakcja alergiczna należy przerwać leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym i wdrożyć alternatywny stosowny sposób leczenia.

U pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym zgłaszano występowanie limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. Haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) (patrz punkt 4.8). HLH to zagrażający życiu zespół, charakteryzujący się gorączką, wysypką, objawami neurologicznymi, hepatomegalią i (lub) splenomegalią, limfadenopatią, cytopeniami, wysokim stężeniem ferrytyny w surowicy i hipertriglicerydemią.

Pacjentów należy monitorować pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych HLH. W przypadku podejrzenia HLH podawanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym musi zostać przerwane w celu rozpoczęcia diagnostyki i leczenia HLH. Jeśli rozpoznanie HLH zostanie potwierdzone, należy zaprzestać stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym.

Jeśli jest pewne, że przyczyną zakażenia są drobnoustroje wrażliwe na amoksycylinę, należy rozważyć zamianę stosowanego połączenia amoksycyliny z kwasem klawulanowym na samą amoksycylinę, zgodnie z oficjalnymi wytycznymi.

Zastosowanie tej postaci leku Augmentin MFF nie jest właściwe gdy istnieje wysokie ryzyko, że oporność przypuszczalnego drobnoustroju na antybiotyki beta-laktamowe nie jest wywołana przez beta-laktamazy wrażliwe na hamujące działanie kwasu klawulanowego. Tej postaci leku nie należy stosować w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* opornego na penicylinę.

Drgawki mogą wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki (patrz punkt 4.8).

Należy unikać stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym, jeśli podejrzewa się mononukleozę zakaźną, ponieważ u pacjentów z mononukleozą zakaźną stwierdzono związek pomiędzy występowaniem odropodobnych wysypek a zastosowaniem amoksycyliny.

Podawanie allopurynolu w czasie leczenia amoksycyliną może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia skórnych reakcji alergicznych.

Długotrwałe stosowanie może czasami powodować rozwój drobnoustrojów niewrażliwych na ten lek.

Uogólniony rumień z krostkami i gorączką, występujący na początku leczenia, może być objawem ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. acute generalised exanthemous pustulosis) (patrz punkt 4.8). Jeśli taka reakcja wystąpi, konieczne jest odstawienie produktu Augmentin MFF i jest przeciwwskazane wszelkie dalsze podawanie amoksycyliny.

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.8).

Zdarzenia dotyczące wątroby notowano przeważnie u pacjentów płci męskiej i w podeszłym wieku i mogą być związane z przedłużającym się leczeniem. Te zdarzenia bardzo rzadko notowano u dzieci. We wszystkich grupach pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe zwykle pojawiają się podczas lub tuż po zakończeniu leczenia, ale w niektórych przypadkach mogą nie być widoczne przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia. Są one zwykle przemijające. Zdarzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, w krańcowo rzadkich przypadkach notowano zgony. Prawie zawsze występowały one u pacjentów z ciężkim schorzeniem podstawowym lub jednocześnie przyjmujących inne leki o znanym możliwym oddziaływaniu na wątrobę (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, z amoksycyliną włącznie, opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia jelita grubego, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpiła biegunka w trakcie lub po zakończeniu podawania jakiegokolwiek antybiotyku. Jeśli wystąpi zapalenie jelita grubego związane z antybiotykiem, należy

natychmiast odstawić amoksycylinę z kwasem klawulanowym, przeprowadzić badanie lekarskie pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit.

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

U pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym rzadko notowano wydłużanie się czasu protrombinowego. Podczas jednoczesnego stosowania leków zmniejszających krzepliwość krwi należy prowadzić odpowiednie kontrole. Może być konieczna modyfikacja dawek leków przeciwzakrzepowych w celu utrzymania właściwego poziomu krzepliwości krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować do stopnia niewydolności (patrz punkt 4.2).

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wydalanego moczu bardzo rzadko obserwowano krystalurię (obejmującą ostre uszkodzenie nerek), szczególnie podczas leczenia parenteralnego. Podczas podawania dużych dawek amoksycyliny, zaleca się zapewnienie odpowiedniej podaży płynów i wydalania moczu, aby zminimalizować możliwość tworzenia się kryształków amoksycyliny w moczu. U pacjentów z cewnikiem w pęcherzu moczowym, należy regularnie sprawdzać drożność cewnika (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Jeśli w czasie leczenia amoksycyliną oznacza się glukozę w moczu, zaleca się użycie metody enzymatycznej z zastosowaniem oksydazy glukozowej, ponieważ zastosowanie nieenzymatycznych metod oznaczania glukozy może prowadzić do występowania fałszywie dodatnich wyników.

Zawartość kwasu klawulanowego w produkcie Augmentin może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez błony komórkowe krwinek czerwonych, prowadząc do fałszywie dodatnich wyników testu Coombsa.

Odnotowywano pozytywne wyniki testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA, wykrywającego grzyby z rodzaju kropidlaków (*Aspergillus*) u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym, u których nie stwierdzono później zakażenia grzybami z rodzaju *Aspergillus*. Stwierdzono reakcje krzyżowe polisacharydów i polifuranoz nie pochodzących z grzybów Aspergillus z testem Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Z tego względu interpretację pozytywnych wyników testu u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy dokonywać uważnie i potwierdzić innymi metodami diagnostycznymi.

1 ml sporządzonej zawiesiny doustnej Augmentin MFF, (400 mg + 57 mg)/5 ml, zawiera 2,5 mg aspartamu (E 951), który jest źródłem fenyloalaniny. Tę postać leku należy stosować ostrożnie u pacjentów z fenyloketonurią. Brak klinicznych i nieklinicznych danych dotyczących stosowania aspartamu u niemowląt w wieku poniżej 12 tygodni.

Aromat leku Augmentin MFF zawiera śladowe ilości alkoholu benzylowego. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne. Podawanie alkoholu benzylowego pacjentom pediatrycznym wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych w tym zaburzeń oddychania (tzw. ”gasping syndrome”).

Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby oraz u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna). Dodatkowo istnieje zwiększone ryzyko u małych dzieci z powodu kumulacji.

Ten produkt leczniczy zawiera maltodekstrynę (glukozę). Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Doustne leki przeciwzakrzepowe i antybiotyki z grupy penicylin były szeroko stosowane w lecznictwie, bez doniesień o interakcjach. Jednakże w literaturze są opisane przypadki zwiększania się międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *ang. international normalised ratio*) u leczonych acenokumarolem lub warfaryną pacjentów, u których zastosowano leczenie amoksycyliną. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie, należy ściśle kontrolować czas protrombinowy lub INR po rozpoczęciu lub zakończeniu stosowania amoksycyliny. Ponadto może być konieczna modyfikacja dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicyliny mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu powodując potencjalne zwiększenie toksyczności.

Probenecyd

Jednoczesne stosowanie probenecydu nie jest zalecane. Probenecyd zmniejsza nerkowe wydzielanie kanalikowe amoksycyliny. Jednoczesne stosowanie probenecydu może powodować zwiększone i długo utrzymujące się stężenie we krwi amoksycyliny, ale nie kwasu klawulanowego.

Mykofenolan mofetylu

U pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu, po jednoczesnym zastosowaniu z amoksycyliną i kwasem klawulanowym w postaci doustnej obserwowano zmniejszenie o około 50% stężenia aktywnego metabolitu − kwasu mykofenolowego (MPA*, ang. mycophenolic acid*), oznaczanego przed podaniem kolejnej dawki. Zmiana stężenia przed podaniem kolejnej dawki może nie odzwierciedlać precyzyjnie zmiany całkowitego wpływu MPA na organizm. Z tego względu, jeśli nie ma klinicznych objawów dysfunkcji przeszczepu, zwykle nie jest konieczna zmiana dawki mykofenolanu mofetylu. Jednak należy uważnie obserwować pacjenta podczas leczenia skojarzonego i wkrótce po zakończeniu antybiotykoterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ w odniesieniu do ciąży, rozwoju embrionalnego lub płodowego, porodu lub rozwoju pourodzeniowego (patrz punkt 5.3). Ograniczone dane dotyczące stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych. W pojedynczym badaniu u kobiet z przedterminowym, przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego, donoszono, że zapobiegawcze leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym może być związane ze zwiększonym ryzykiem martwiczego zapalenia jelit u noworodków. Należy unikać stosowania w ciąży, chyba że lekarz uzna zastosowanie za istotne.

Karmienie piersią

Obie substancje są wydzielane do mleka kobiecego (nieznany jest wpływ kwasu klawulanowego na dziecko karmione piersią). W rezultacie, możliwe jest wystąpienie biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych dziecka karmionego piersią, w związku z czym może być konieczne zaprzestanie karmienia piersią. Należy brać pod uwagę możliwość uwrażliwienia. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można stosować w czasie karmienia piersią jedynie po przeprowadzeniu przez lekarza prowadzącego oceny stosunku korzyści do ryzyka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednak mogą wystąpić działania niepożądane (np. reakcje alergiczne, zawroty

głowy, drgawki), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi są biegunka, nudności i wymioty.

Działania niepożądane opisane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu Augmentin MFF na rynek są przedstawione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i według częstości występowania.

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych:
bardzo często (≥1/10)
często (≥1/100 do <1/10)
niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
bardzo rzadko (<1/10 000)
częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i infestacje pasożytnicze	
Kandydoza skóry i błon śluzowych	Często
Nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Przemijająca leukopenia (w tym neutropenia)	Rzadko
Trombocytopenia	Rzadko
Przemijająca agranulocytoza	Częstość nieznana
Niedokrwistość hemolityczna	Częstość nieznana
Wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy [1]	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego[8]	
Limfohistiocytoza hemofagocytarna[1]	Częstość nieznana
Obrzęk naczynioruchowy[8]	Częstość nieznana
Anafilaksja[8]	Częstość nieznana
Zespół choroby posurowiczej[8]	Częstość nieznana
Alergiczne zapalenie naczyń[8]	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Przemijająca nadmierna ruchliwość	Częstość nieznana
Drgawki[1]	Częstość nieznana
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	
Zespół Kounisa	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	Często
Nudności[2]	Często
Wymioty	Często
Niestrawność	Niezbyt często

Związane z antybiotykiem zapalenie jelita grubego[3]	Częstość nieznana
Zapalenie jelit indukowane lekami	Częstość nieznana
Ostre zapalenie trzustki	Częstość nieznana
Czarny język włochaty	Częstość nieznana
Przebarwienia zębów[9]	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT[4]	Niezbyt często
Zapalenie wątroby[5]	Częstość nieznana
Żółtaczka zastoinowa[5]	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej[6]	
Wysypka skórna	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często
Pokrzywka	Niezbyt często
Rumień wielopostaciowy	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana
Toksyczna nekroliza naskórka	Częstość nieznana
Pęcherzowe złuszczające zapalenie skóry	Częstość nieznana
Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)[1]	Częstość nieznana
Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	Częstość nieznana
Symetryczna, wyprzeniowa i zgięciowa osutka wywołana lekiem (ang. SDRIFE) (zespół pawiana (ang. baboon syndrome))	Częstość nieznana
Linijna IgA dermatoza	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Śródmiąższowe zapalenie nerek	Częstość nieznana
Krystaluria (obejmująca ostre uszkodzenie nerek)[7]	Częstość nieznana

[1] Patrz punkt 4.4.
[2] Nudności są częściej związane ze stosowaniem większych dawek doustnych. Jeśli objawy żołądkowo-jelitowe są znaczące, mogą być zmniejszone poprzez stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym na początku posiłku.
[3] W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4).
[4] Umiarkowane zwiększenie AspAT i (lub) AlAT obserwowano u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi, ale znaczenie tych obserwacji nie jest znane.
[5] Te zdarzenia zauważono podczas stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4).
[6] Leczenie należy przerwać w razie wystąpienia jakiejkolwiek skórnej reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).
[7] Patrz punkt 4.9.
[8] Patrz punkty 4.3 i 4.4.
[9] Bardzo rzadko opisywano powierzchowne przebarwienia zębów u dzieci. Odpowiednia higiena jamy ustnej może pomóc zapobiec wystąpieniu przebarwień, które zwykle można usunąć podczas szczotkowania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Fax: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania

Mogą wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej.
Obserwowano tworzenie się kryształków amoksycyliny w moczu (krystaluria), w niektórych przypadkach prowadzące do niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

Drgawki mogą wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki.

Odnotowano wytrącanie się amoksycyliny w cewnikach dopęcherzowych, przeważnie po dożylnym podaniu dużych dawek leku. Należy regularnie sprawdzać drożność cewnika (patrz punkt 4.4).

Leczenie zatrucia

Objawy ze strony przewodu pokarmowego można leczyć objawowo, ze zwróceniem szczególnej uwagi na równowagę wodno-elektrolitową.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: połączenia penicylin, w tym z inhibitorami beta-laktamazy, kod ATC: J01CR02.

Mechanizm działania

Amoksycylina jest półsyntetyczną penicyliną (antybiotyk beta-laktamowy), która hamuje jeden lub więcej enzymów (często zwanych białkami wiążącymi penicylinę, PBP – *ang. penicillin-binding proteins*) w szlaku biosyntezy bakteryjnego peptydoglikanu, będącego integralnym strukturalnym składnikiem ściany komórki bakteryjnej. Zahamowanie syntezy peptydoglikanu prowadzi do osłabienia ściany komórki, po czym następuje zazwyczaj liza komórki i śmierć bakterii.

Amoksycylina podlega rozkładowi przez beta-laktamazy wytwarzane przez oporne bakterie i dlatego zakres działania samej amoksycyliny nie obejmuje organizmów, które wytwarzają te enzymy.

Kwas klawulanowy jest beta-laktamem o budowie podobnej do penicylin. Unieczynnia niektóre beta-laktamazy, co zapobiega unieczynnieniu amoksycyliny. Sam kwas klawulanowy nie wywiera klinicznie użytecznego działania przeciwbakteryjnego.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Czas powyżej minimalnego stężenia hamującego (T>MIC) jest uznawany za główny wyznacznik skuteczności amoksycyliny.

Mechanizmy oporności

Istnieją dwa główne mechanizmy oporności na amoksycylinę z kwasem klawulanowym.

- Unieczynnienie przez beta-laktamazy bakteryjne, które nie są hamowane przez kwas klawulanowy w tym klasy B, C i D.
- Zmiana struktury PBP, co zmniejsza powinowactwo leku przeciwbakteryjnego do miejsca docelowego.

Nieprzepuszczalność błony komórkowej bakterii lub mechanizmy pompy wyrzutowej mogą wywoływać oporność bakterii lub przyczyniać się do jej wystąpienia, szczególnie u bakterii Gram-ujemnych.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Są one wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Częstość występowania oporności wybranych gatunków może zmieniać się z upływem czasu i być różna w różnych rejonach geograficznych. Należy odnieść się do lokalnych danych dotyczących oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć opinii specjalistycznej, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że przydatność leku jest wątpliwa, przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń.

Szczepy zwykle wrażliwe
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie *Enterococcus faecalis* *Gardnerella vaginalis* *Staphylococcus aureus* (wrażliwe na metycylinę) £ Gronkowce koagulazo-ujemne (wrażliwe na metycylinę) *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae*[1] *Streptococcus pyogenes* i inne paciorkowce beta-hemolizujące Grupa *Streptococcus viridans* Tlenowe bakterie Gram-ujemne *Capnocytophaga spp.* *Eikenella corrodens* *Haemophilus influenzae*[2] *Moraxella catarrhalis* *Pasteurella multocida* Bakterie beztlenowe *Bacteroides fragilis* *Fusobacterium nucleatum* *Prevotella spp.*
Szczepy, w których może wystąpić problem oporności nabytej
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie *Enterococcus faecium* $

Tlenowe bakterie Gram-ujemne *Escherichia coli* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris*
Drobnoustroje z opornością naturalną
Tlenowe bakterie Gram-ujemne *Acinetobacter sp*. *Citrobacter freundii* *Enterobacter sp*. *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia spp*. *Pseudomonas sp*. *Serratia sp*. *Stenotrophomonas maltophilia* Inne drobnoustroje *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*
$ Naturalna pośrednia wrażliwość i brak nabytego mechanizmu oporności. £ Wszystkie gronkowce oporne na metycylinę są oporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym. [1] W leczeniu zakażeń *Streptococcus pneumoniae*, który jest oporny na penicyliny nie należy stosować tej postaci amoksycyliny z kwasem klawulanowym (patrz punkty 4.2 i 4.4). [2] W niektórych krajach UE zgłaszano występowanie szczepów o zmniejszonej wrażliwości u więcej niż 10% szczepów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amoksycylina i kwas klawulanowy całkowicie dysocjują w wodnych roztworach w zakresie fizjologicznego pH. Oba składniki szybko i dobrze wchłaniają się po podaniu doustnym. Wchłanianie amoksycyliny i kwasu klawulanowego jest optymalne, gdy są podawane na początku posiłku. Biodostępność amoksycyliny i kwasu klawulanowego po podaniu doustnym wynosi około 70%. Krzywe stężeń obu składników w osoczu są podobne i czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi około 1 godziny.

Poniżej przedstawiono wyniki farmakokinetyczne badania, w którym amoksycylina z kwasem klawulanowym (tabletki 875 mg + 125 mg, dwa razy na dobę) była podawana na czczo grupom zdrowych ochotników.

Średnie (± SD) parametry farmakokinetyczne					
Podawane substancje czynne	Dawka (mg)	C_{max} (µg/ml)	T_{max}* (h)	$AUC_{(0-24h)}$ (µg.h/ml)	T 1/2 (h)
Amoksycylina					
AMX + CA 875 mg + 125 mg	875	11,64 ±2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ±12,31	1,19 ±0,21
Kwas klawulanowy					
AMX + CA 875 mg + 125 mg	125	2,18 ±0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ±3,04	0,96 ±0,12

AMX – amoksycylina, CA – kwas klawulanowy
* Mediana (zakres)

Stężenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego występujące w surowicy po podaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym są podobne do stężeń uzyskanych po doustnym podaniu równoważnych, oddzielnie podawanych dawek amoksycyliny lub kwasu klawulanowego.

Dystrybucja

Z całkowitej ilości leku w osoczu, około 25% kwasu klawulanowego i 18% amoksycyliny jest związane z białkami. Objętość dystrybucji wynosi około 0,3-0,4 l/kg dla amoksycyliny i około 0,2 l/kg dla kwasu klawulanowego.

Po podaniu dożylnym wykryto zarówno amoksycylinę jak i kwas klawulanowy w pęcherzyku żółciowym, w tkankach narządów jamy brzusznej, skórze, tkance tłuszczowej, mięśniach; w płynie maziowym, płynie otrzewnowym, żółci i ropie. Amoksycylina nie przenika wystarczająco do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na znaczącą retencję tkankową pochodnych żadnego ze składników leku. Amoksycylinę, podobnie jak większość penicylin można wykryć w mleku kobiecym. W mleku kobiecym można również wykryć śladowe ilości kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.6).

Wykazano, że zarówno amoksycylina jak i kwas klawulanowy przenikają przez łożysko (patrz punkt 4.6).

Metabolizm

Amoksycylina jest częściowo wydalana z moczem w postaci nieczynnego kwasu penicylinowego w ilościach równoważnych do 10 – 25% początkowej dawki amoksycyliny. Kwas klawulanowy u ludzi jest w dużym stopniu metabolizowany i wydalany z moczem i kałem, oraz jako dwutlenek węgla wydalany z wydychanym powietrzem.

Eliminacja

Główną drogą wydalania amoksycyliny są nerki, podczas gdy kwas klawulanowy jest wydalany zarówno przez nerki, jak i w mechanizmie pozanerkowym.

U osób zdrowych średni okres półtrwania w fazie eliminacji amoksycyliny z kwasem klawulanowym wynosi około 1 godziny, a średni klirens całkowity około 25 l/h. Około 60 do 70% amoksycyliny i 40 do 65% kwasu klawulanowego jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem w czasie pierwszych 6 godzin od momentu podania doustnej dawki produktu Augmentin MFF 250 mg + 125 mg lub dawki 500 mg + 125 mg w postaci tabletek. W różnych badaniach stwierdzono, że w okresie 24 godzin 50-85% amoksycyliny i 27-60% kwasu klawulanowego było wydalane z moczem. Największa ilość kwasu klawulanowego była wydalana w ciągu pierwszych dwóch godzin po podaniu.

Jednoczesne podanie probenecydu opóźnia wydalanie amoksycyliny, ale nie opóźnia nerkowego wydalania kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.5).

Wiek

Okres półtrwania amoksycyliny w fazie eliminacji u małych dzieci w wieku od 3 miesięcy do 2 lat jest podobny do wartości uzyskiwanych u dzieci starszych i u dorosłych. U bardzo małych dzieci (w tym u wcześniaków) w pierwszym tygodniu życia leku nie należy podawać częściej niż dwa razy na dobę z powodu niedojrzałości nerkowej drogi wydalania. U pacjentów w podeszłym wieku prawdopodobieństwo zmniejszonej czynności nerek jest większe, dlatego należy starannie dobierać dawki i przydatne może być monitorowanie czynności nerek.

Płeć

Po podaniu doustnym amoksycyliny z kwasem klawulanowym zdrowym mężczyznom i kobietom nie stwierdzono znaczącego wpływu płci na farmakokinetykę amoksycyliny lub kwasu klawulanowego.

Zaburzenie czynności nerek

Całkowity klirens surowiczy amoksycyliny z kwasem klawulanowym zmniejsza się proporcjonalnie do zmniejszającej się wydolności nerek. Zmniejszenie klirensu leku jest wyraźniejsze dla amoksycyliny niż dla kwasu klawulanowego, ponieważ proporcjonalnie większa część amoksycyliny jest wydalana drogą nerkową. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dobierać takie dawki, aby zapobiegać niepożądanej kumulacji amoksycyliny jednocześnie zachowując odpowiednie stężenia kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy podczas dawkowania zachować ostrożność, kontrolując regularnie czynność wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W przeprowadzonych na psach badaniach, dotyczących toksyczności amoksycyliny z kwasem klawulanowym po podaniu wielokrotnym, obserwowano podrażnienie żołądka, wymioty i przebarwienia języka.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości produktu Augmentin MFF lub jego składników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aspartam (E 951)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Hypromeloza
Krzemu dwutlenek
Kwas bursztynowy
Guma ksantan
Aromat Golden Syrup, suchy (zawierający maltodekstrynę)
Aromat pomarańczowy 1, suchy (zawierający maltodekstrynę i alkohol benzylowy)
Aromat pomarańczowy 2, suchy (zawierający maltodekstrynę)
Aromat malinowy, suchy (zawierający maltodekstrynę)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Suchy proszek: 2 lata
Sporządzona zawiesina: 7 dni

Przygotowaną do użycia zawiesinę (lek po dodaniu wody) należy przechowywać w lodówce (w temperaturze od 2°C do 8°C), nie dłużej niż 7 dni. Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywanie sporządzonej zawiesiny, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Augmentin MFF, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej (400 mg + 57 mg)/5 ml jest dostarczany w butelkach z bezbarwnego szkła, zawierających proszek do sporządzenia 35 ml, 70 ml lub 140 ml zawiesiny, ze zdzieralną folią zabezpieczającą i plastikową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Butelka umieszczona jest w pudełku tekturowym wraz z plastikową łyżką miarową lub strzykawką dozującą.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem należy sprawdzić, czy folia zabezpieczająca na butelce nie została naruszona. Przygotowując zawiesinę, należy wstrząsnąć butelką z lekiem w celu rozluźnienia proszku i zdjąć folię zabezpieczającą. Dodać wodę (objętość podano poniżej). Zakręcić zakrętkę, odwrócić butelkę i dobrze wstrząsnąć.

Wielkość opakowania (ml)	Objętość wody, jaką należy dodać, aby sporządzić zawiesinę (ml)
35	31
70	62
140	124

Alternatywny sposób sporządzania zawiesiny: napełnić butelkę wodą do poziomu nieco poniżej kreski oznaczonej na butelce lub na etykiecie butelki. Zakręcić zakrętkę, odwrócić butelkę i starannie wstrząsnąć, a następnie uzupełnić wodą dokładnie do poziomu oznaczonego kreską. Zakręcić zakrętkę, odwrócić butelkę i ponownie starannie wstrząsnąć.

Dobrze wstrząsnąć butelką przed każdym użyciem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017-10-20
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2018-11-02

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2026-09-09