

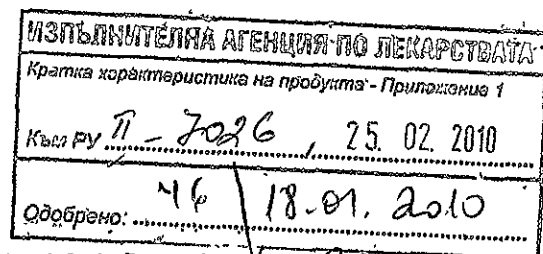
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**



## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Augmentin 875 mg/125 mg film-coated tablets  
Аугментин 875 mg/125 mg филмирани таблетки

Augmentin 400 mg/57 mg/5 ml powder for oral suspension (mixed fruit flavour)  
Аугментин 400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия (смесен плодов вкус)



## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

875 mg/125 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка съдържа амоксицилин трихидрат (*amoxicillin trihydrate*), еквивалентен на 875 mg амоксицилин (*amoxicillin*) и калиев клавуланат (*potassium clavulanate*), еквивалентен на 125 mg клавуланова киселина (*clavulanic acid*).

400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия (смесен плодов вкус)  
След приготвяне, всеки 5 ml от пероралната суспензия съдържат амоксицилин трихидрат (*amoxicillin trihydrate*), еквивалентен на 400 mg амоксицилин (*amoxicillin*) и калиев клавуланат (*potassium clavulanate*), еквивалентен на 57 mg клавуланова киселина (*clavulanic acid*).  
Помощно вещество: Съдържа аспартам.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

875 mg/125 mg филмирани таблетки  
Филмирана таблетка.

400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия (смесен плодов вкус)  
Прах за перорална суспензия.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Augmentin е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1):

- остър бактериален синусит (адекватно диагностициран)
- остър отит на средното ухо
- остри екзацербации на хроничен бронхит (адекватно диагностициран)
- пневмония, придобита в обществото
- цистит
- пиелонефрит
- инфекции на кожата и меките тъкани, по-специално целулит, ухапвания от животни, тежък абсцес на зъбите с разпространяващ се целулит
- инфекции на костите и ставите, по-специално остеомиелит.

Трябва да се обърне внимание на официалните указания за правилна употреба на антибактериалните средства.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение



Дозировките са представени съобразно съдържанието на амоксицилин/клавуланова киселина, с изключение на случаите, когато дозите са дадени по отношение на отделната съставка.

За избора на дозата на Augmentin за лечение на отделната инфекция трябва да се имат предвид:

- очакваните патогени и вероятната им чувствителност към антибактериални средства (вж. точка 4.4)
- тежестта и мястото на инфекцията
- възрастта, телесното тегло и бъбречната функция на пациента, както е посочено по-долу.

Употребата на алтернативни форми на Augmentin (например такива, осигуряващи по-високи дози на амоксицилин и/или различни съотношения на амоксицилин към клавуланова киселина) трябва да се има предвид според необходимостта (вж. точки 4.4 и 5.1).

При възрастни и деца  $\geq 40$  kg тази форма на Augmentin осигурява обща дневна доза от 1 750 mg амоксицилин/250 mg клавуланова киселина при дозиране два пъти дневно и 2 625 mg амоксицилин/375 mg клавуланова киселина при дозиране три пъти дневно, когато се прилага, както се препоръчва по-долу. За деца  $< 40$  kg тази форма на Augmentin осигурява максимална дневна доза от 1 000-2 800 mg амоксицилин/143-400 mg клавуланова киселина, когато се прилага, както се препоръчва по-долу. Ако се счита, че е необходима по-висока дневна доза на амоксицилин, препоръчва се използването на друг Augmentin, за да се избегне прилагането на ненужно високи дневни дози на клавулановата киселина (вж. точки 4.4 и 5.1).

Продължителността на лечението се определя от повлияването на пациента. Някои инфекции (например остеомиелит) налагат по-голяма продължителност на лечението. Лечението не трябва да продължава повече от 14 дни без повторен преглед (вж. точка 4.4 относно продължителна терапия).

#### Възрастни и деца $\geq 40$ kg

Препоръчителни дози:

- стандартна доза (за всички показания): 875 mg/125 mg два пъти дневно;
- по-висока доза - (особено за инфекции като остър отит на средното ухо, синусит, инфекции на долните дихателни пътища и инфекции на пикочните пътища): 875 mg/125 mg три пъти дневно.

#### Деца $< 40$ kg

Децата може да се лекуват с Augmentin таблетки, суспензии или педиатрични сашета.

Препоръчителни дози:

- 25 mg/3,6 mg/kg/ден до 45 mg/6,4 mg/kg/ден, разделен на две отделни дози;
- до 70 mg/10 mg/kg/ден, разделен на две отделни дози може да се обсъждат за приложение при някои инфекции (например при отит на средното ухо, синусит и инфекции на долните дихателни пътища).

Не са налични клинични данни за приложение на 7:1 формите на Augmentin в дози по-високи от 45 mg/6,4 mg/kg/дневно при деца под 2 години.

Няма клинични данни за приложение на 7:1 формите на Augmentin при деца на възраст под 2 месеца. Препоръки за дозиране при тази възрастова група не могат да бъдат направени.



### Пациенти в напреднала възраст

Не се налага корекция на дозата.

### Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) над 30 ml/мин.

При пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min, не се препоръчва приложение на формите на Augmentin със съотношение на амоксицилин към клавулановата киселина 7:1, тъй като няма налични препоръки за коригиране на дозата.

### Чернодробно увреждане

Да се дозира внимателно и чернодробната функция да се проследява на равни интервали от време (вижте точки 4.3 и 4.4).

### Начин на приложение

Augmentin е за перорално приложение.

Да се приема в началото на храненето, за да се намали до минимум потенциалната гастроинтестинална непоносимост и да се оптимизира резорбцията на амоксицилин/клавуланова киселина.

Лечението може да се стартира парентерално съгласно КХП на IV-форми и да се продължи с перорална форма.

400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия

Разклатете бутилката, докато прахът вътре започне да се движи свободно.

Да се прибави вода според указанията, да се обърне и да се разклати.

Разклатете бутилката добре преди прилагането на всяка доза (вж. точка 6.6).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества, към които и да е от пеницилините или към някое от помощните вещества.

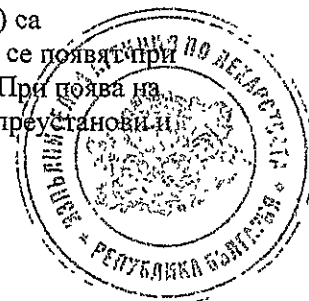
Анамнеза за тежка незабавна реакция на свръхчувствителност (например анафилаксия) към друг бета-лактамен продукт (например цефалоспорин, карбапенем или монобактам).

Анамнеза за жълтеница/чернодробно увреждане, дължащи се на амоксицилин/клавуланова киселина (вж. точка 4.8).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Преди започване на лечение с амоксицилин/клавуланова киселина, пациентът трябва да се разпита внимателно по отношение на предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорици или други бета-лактамени продукти (вижте точки 4.3 и 4.8).

Сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактоидни) са съобщавани при пациенти, лекувани с пеницилин. По-вероятно е тези реакции да се появят при лица с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин или при атопични лица. При поява на алергична реакция лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се преустанови и да се назначи подходяща алтернативна терапия.



В случай че се докаже, че инфекцията се дължи на амоксицилин-чувствителни микроорганизми, би могло да се обсъди преминаване от амоксицилин/клавуланова киселина на амоксицилин в съответствие с официалните указания.

Употребата на тази форма на Augmentin може да не е подходяща, когато е налице висок риск предполагаемите патогени да са с резистентност към бета-лактамни продукти, която не е медирана от бета-лактамази, чувствителни на инхибиране от клавуланова киселина. Тази форма не трябва да се използва за лечение на пеницилин- резистентни *S.pneumoniae*.

При пациенти с увредена бъбречна функция или при такива, приемащи високи дози, може да се развият гърчове (вж. точка 4.8).

Лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се избягва при съмнение за инфекциозна мононуклеоза, тъй като при това заболяване след приложение на амоксицилин е наблюдавана появата на морбилиформен обрив.

Едновременната употреба на алопуринол по време на лечението с амоксицилин може да увеличи вероятността за алергични реакции от страна на кожата.

Продължителната употреба понякога може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми.

При започване на лечението появата на силно зачервен генерализиран еритем, съпроводен от пустула, може да е симптом на остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.8). Тази реакция налага спиране на лечението с Augmentin и е противопоказание за последващо лечение с амоксицилин.

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се прилага внимателно при пациенти с данни за чернодробно увреждане (вижте точки 4.2, 4.3 и 4.8).

Събития от страна на черния дроб са съобщавани предимно при мъже и при пациенти в напреднала възраст, и може да са свързани с продължително лечение. Тези събития са съобщавани много рядко при деца. При всички популации, признаците и симптомите обикновено се наблюдават по време на или малко след лечение, но в някои случаи може да не се изявят до няколко седмици след преустановяването на лечението. Тези събития обикновено са обратими. Чернодробните събития може да са тежки и в изключително редки случаи са докладвани смъртни случаи. Тези събития почти винаги са наблюдавани при пациенти със сериозно предхождащо заболяване или приемащи едновременно лекарства, за които е известно, че имат потенциал за чернодробни ефекти (вж. точка 4.8).

Колит, свързан с приложението на антибиотици, е съобщаван при почти всички антибактериални продукти и може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ (вж. точка 4.8). По тази причина, при пациенти с диария по време на или след лечение с антибиотици, е важно да се има предвид тази диагноза. Ако се появи колит, свързан с приложението на антибиотици, лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се преустанови незабавно, да се направи консултация с лекар и да се започне подходящо лечение. В тази ситуация са противопоказани анти-перисталтичните лекарствени продукти.

По време на продължително лечение е препоръчително периодично да се оценяват органните и системни функции, включително бъбречната, чернодробната и хемопоетичната функция.

Съобщавани са редки случаи на удължаване на протромбиновото време при пациенти, лекувани с амоксицилин/клавуланова киселина. При едновременно приложение с антикоагуланти се налага подходящо проследяване. Може да се наложи корекция на дозата на пероралните антикоагуланти за поддържане на желаното ниво на антикоагулация (вижте точки 4.5 и 4.8).



При пациенти с бъбречно увреждане дозата трябва да се коригира в зависимост от степента на увреждането (вж. точка 4.2).

При пациенти с намалено отделяне на урина много рядко е наблюдавана кристалурия, главно при парентерално лечение. По време на прилагането на високи дози амоксицилин се препоръчва поддържането на адекватен прием на течности и отделяне на урината с цел да се намали рискът от амоксицилинова кристалурия. При пациенти с катетър в пикочния мехур трябва да се провежда редовен визуален контрол (вж. точка 4.9).

По време на лечението с амоксицилин трябва да се използват ензимните глюкозооксидазни методи при тестване за наличие на глюкоза в урината, тъй като при неензимните методи може да се стигне до фалшиво положителни резултати.

Наличието на клавуланова киселина в Augmentin може да причини неспецифично свързване на IgG и албумина с мембраните на червените кръвни клетки, водещо до фалшиво положителен Coombs тест.

Има съобщения за положителни резултати от изпитванията, използващи Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA тест при пациенти, получаващи амоксицилин/клавуланова киселина, за които след това е установено, че са свободни от инфекция с *Aspergillus*. Съобщавани са кръстосани реакции с не-*Aspergillus* полизахариди и полифуранози с Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA тест. Следователно положителните резултати от изпитвания при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, трябва да бъдат интерпретирани внимателно и да се потвърдят чрез други диагностични методи.

400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия (смесен плодов вкус)  
Augmentin 400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия съдържа 2,5 mg аспартам (E951) в 1 ml. Аспартамът е източник на фенилаланин. Това лекарство трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа малтодекстрин (глюкоза). Пациенти с рядката глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Перорални антикоагуланти

Пероралните антикоагуланти и пеницилиновите антибиотици са използвани широко в практиката без съобщения за взаимодействия. Въпреки това в литературата има описани случаи на повишено международно нормализирано отношение (INR) при пациенти на аценокумарол или варфарин и предписан курс с амоксицилин. При необходимост от едновременно приложение трябва внимателно да се проследяват протромбиновото време или международното нормализирано отношение при добавянето или спирането на амоксицилин. Освен това може да се наложи корекция на дозата на пероралните антикоагуланти (вж. точки 4.4 и 4.8).

##### Метотрексат

Пеницилините може да намалят екскрецията на метотрексат, причинявайки потенциално повишаване на токсичността.

##### Пробенецид

Едновременната употреба на пробенецид не се препоръчва. Пробенецид намалява бъбречната тубуларна секреция на амоксицилин. Едновременната употреба на пробенецид може да доведе



до удължаване на наличието и повишаване на нивата на амоксицилин в кръвта, но не и на клавулановата киселина.

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Бременност

Изпитванията при животни не показват преки или непреки вредни въздействия върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Ограничени данни за употребата на амоксицилин /клавуланова киселина по време на бременност при хора не показват повишен риск от вродени малформации. При едно изпитване при жени с предтерминална преждевременна руптура на феталната мембрана е съобщено, че профилактичното лечение с амоксицилин /клавуланова киселина може да е свързано с повишен риск от некротизиращ ентереколит при новородени. Приложението на амоксицилин /клавуланова киселина по време на бременността трябва да се избягва, освен ако лекарят не прецени, че е необходимо.

##### Кърмене

Двете съставки се екскретират в кърмата (не са установени ефектите на клавулановата киселина върху кърмачето). Следователно са възможни диария и гъбична инфекция на лигавиците при кърмачето, което може да наложи преустановяване на кърменето. Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва по време на кърмене само след преценка от лекуващия лекар на съотношението риск/полза.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това може да се появят нежелани реакции (напр. алергични реакции, замайване, гърчове), които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са диария, гадене и повръщане.

Нежеланите лекарствени реакции от клиничните изпитвания и постмаркетинговото наблюдение с Augmentin, категоризирани по MedDRA системно-органните класове са изброени по-долу.

Дадената по-долу терминология е използвана за класифициране на честотата на нежеланите лекарствени реакции.

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

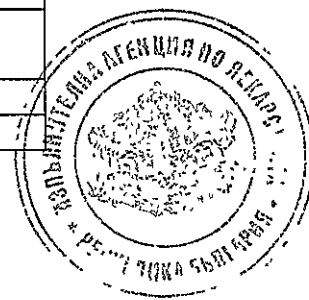
Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

Много редки ( $< 1/10\ 000$ )

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

<u>Инфекции и инфестации</u>	
Кандидоза на кожата и лигавиците	Чести
Свърхрастеж на нечувствителни микроорганизми	С неизвестна честота
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	
Обратима левкопения (включително	Редки



неутропения)	
Тромбоцитопения	Редки
Обратима агранулоцитоза	С неизвестна честота
Хемолитична анемия	С неизвестна честота
Удължаване на времето на кървене и на протромбиновото време <sup>1</sup>	С неизвестна честота
<u>Нарушения на имунната система<sup>10</sup></u>	
Ангионевротичен оток	С неизвестна честота
Анафилаксия	С неизвестна честота
Синдром, подобен на серумна болест	С неизвестна честота
Хиперсензитивен васкулит	С неизвестна честота
<u>Нарушения на нервната система</u>	
Замаяност	Нечести
Главоболие	Нечести
Обратима хиперактивност	С неизвестна честота
Гърчове <sup>2</sup>	С неизвестна честота
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	
875 mg/125 mg филмирани таблетки	
Диария	Много чести
Гадене <sup>3</sup>	Чести
Повръщане	Чести
Нарушено храносмилане	Нечести
Колит, свързан с приложението на антибиотици <sup>4</sup>	С неизвестна честота
Черен "космат" език (black hairy tongue)	С неизвестна честота
400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия	
Диария	Чести
Гадене <sup>3</sup>	Чести
Повръщане	Чести
Нарушено храносмилане	Нечести
Колит, свързан с приложението на антибиотици <sup>4</sup>	С неизвестна честота
Черен "космат" език (black hairy tongue)	С неизвестна честота
Промяна в цвета на зъбите <sup>11</sup>	С неизвестна честота
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>	
Повишаване на AST и/или ALT <sup>5</sup>	Нечести
Хепатит <sup>6</sup>	С неизвестна честота
Холестатична жълтеница <sup>6</sup>	С неизвестна честота
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан<sup>7</sup></u>	
Кожен обрив	Нечести
Сърбеж	Нечести
Уртикария	Нечести
Еритема мултиформе	Редки
Синдром на Стивънс-Джонсън	С неизвестна честота
Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота
Булозен екфолиативен дерматит	С неизвестна честота
Остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP) <sup>9</sup>	С неизвестна честота
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>	
Интерстициален нефрит	С неизвестна честота





Кристалурия <sup>8</sup>	С неизвестна честота
<p><sup>1</sup> Вижте точка 4.4</p> <p><sup>2</sup> Вижте точка 4.4</p> <p><sup>3</sup> Появата на гадене е по-честа при перорален прием на високи дози. Ако се появят реакции от страна на гастроинтестиналния тракт, те могат да се намалят с прием на Augmentin в началото на храненето.</p> <p><sup>4</sup> Включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит (вж. точка 4.4)</p> <p><sup>5</sup> Умерено повишаване на AST и/или ALT са установени при пациенти, лекувани с бета-лактамни антибиотици, но значението на тези промени не е изяснено.</p> <p><sup>6</sup> Таква реакция са установени и след приложение на други пеницилини и цефалоспорици (вижте точка 4.4).</p> <p><sup>7</sup> Ако се появи алергичен дерматит, лечението трябва да се преустанови (вижте точка 4.4).</p> <p><sup>8</sup> Вижте точка 4.9</p> <p><sup>9</sup> Вижте точка 4.3</p> <p><sup>10</sup> Вижте точка 4.4</p> <p>400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия</p> <p><sup>11</sup> Много рядко е съобщавано за повърхностна промяна в цвета на зъбите при деца. Добрата хигиена на устната кухина може да предотврати промяната в цвета на зъбите, тъй като тази промяна обичайно може да се отстрани чрез миене на зъбите.</p>	

## 4.9 Предозиране

### Симптоми и признаци на предозиране

Може да се наблюдават стомашно-чревни симптоми и нарушаване на водно-електролитния баланс. Наблюдавана е амоксицилинова кристалурия, в някои случаи водеща до бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Гърчове могат да се наблюдават при пациенти с нарушена бъбречна функция или при тези, приемащи високи дози.

Има съобщения, че амоксицилин се утаява в катетъра на пикочния мехур, основно след интравенозно прилагане на високи дози. Трябва да се прави редовен визуален контрол (вж. точка 4.4).

### Лечение на интоксикация

Симптомите от страна на гастроинтестиналния тракт могат да се лекуват симптоматично, като се обърне специално внимание на водно-електролитния баланс.

Амоксицилин/клавуланова киселина може да се отстрани от кръвообращението чрез хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинация от пеницилини, включително бета-лактамазни инхибитори; АТС код: J01CR02.

### Начин на действие

Амоксицилин е полусинтетичен пеницилин (бета-лактамен антибиотик), който инхибира един или повече ензима (често наричани пеницилин-свързващи протеини, PBPs) в пътя на



биосинтеза на бактериалния пептидогликан, който е съществен структурен компонент на бактериалната клетъчна стена. Инхибирането на синтеза на пептидогликана води до отслабване на клетъчната стена, което обикновено се последва от клетъчно разграждане и смърт.

Амоксицилин е чувствителен към разграждане от бета-лактамазите, продуцирани от резистентните бактерии, поради което, спектърът му на действие не включва микроорганизми, които произвеждат тези ензими.

Клавулановата киселина е бета-лактам, структурно свързан с пеницилините. Тя инактивира някои бета-лактамазни ензими, като по такъв начин предотвратява инактивирането на амоксицилин. Клавулановата киселина самостоятелно не проявява клинично полезен антибактериален ефект.

#### PK/PD отношение

Времето над минималната инхибираща концентрация ( $T > MIC$ ) се счита за основният определящ фактор за ефикасността на амоксицилин.

#### Механизми на резистентност

Двата основни механизма на резистентност към амоксицилин/клавуланова киселина са:

- Инактивиране от тези бактериални бета-лактамази, които не са инхибирани от клавулановата киселина, включително клас В, С и D.
- Изменение на RVPs, което намалява афинитета на антибактериалния продукт към таргета.

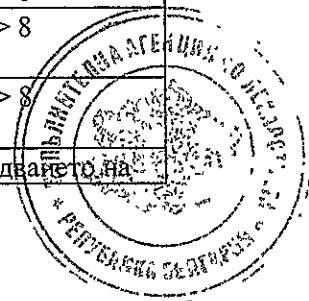
Липсата на пермеабилитет на бактериите или механизмите на ефлукс помпата могат да причинят или да допринесат за бактериалната резистентност, особено при Грам-отрицателните бактерии.

#### Критични граници (Breakpoints)

Критичните граници на МИК (MIC breakpoints) за амоксицилин/клавуланова киселина са тези на Европейския комитет по изпитване на антимикробната чувствителност (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)).

Микроорганизъм	Критични граници на чувствителност ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Susceptibility Breakpoints ( $\mu\text{g/ml}$ ))		
	Чувствителни	Интермедиерни	Резистентни
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
Коагулаза-негативни стафилококи <sup>2</sup>	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>3</sup>	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	$\leq 0,5$	1-2	$> 2$
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	$> 8$
Грам-отрицателни анаероби <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Грам-положителни анаероби <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Критични граници, несвързани видове <sup>1</sup>	$\leq 2$	4-8	$> 8$

<sup>1</sup> Съобщените стойности са за концентрациите на Амоксицилин. За целите на изследването на



чувствителността концентрацията на клавулановата киселина е фиксирана на 2 mg/l.

<sup>2</sup> Съобщените стойности са за Оксацилин.

<sup>3</sup> Стойностите за критичните граници в таблицата се основават на критичните граници за ампицилина.

<sup>4</sup> Критични граници за резистентност със стойности  $R > 8$  mg/L означават, че всички изолати с механизми за резистентност се съобщават като резистентни.

<sup>5</sup> Критичните граници в таблицата се базират на критичните граници на бензилпеницилин.

Разпространението на резистентността може да варира географски и във времето за определени видове и е желателно да има локална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се търси съвета на експерт, когато локалното разпространение на резистентност е такова, че ползата от лекарството при поне някои видове инфекции е под въпрос.

#### Микроорганизми, които обичайно са чувствителни

##### Аеробни Грам-положителни микроорганизми

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителен)£

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* и други бета-хемолитични стрептококи

Групата на *Streptococcus viridans*

##### Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

*Campylobacter spp.*

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

##### Анаеробни микроорганизми

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella spp.*

#### Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем

##### Аеробни Грам-положителни микроорганизми

*Enterococcus faecium* \$

##### Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

#### Микроорганизми с вродена резистентност

##### Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

*Acinetobacter sp.*

*Citrobacter freundii*

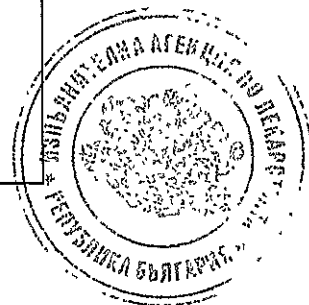
*Enterobacter sp.*

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia spp.*

*Pseudomonas sp.*



*Serratia* sp.  
*Stenotrophomonas maltophilia*

Други микроорганизми

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

§ Естествена интермедиерна чувствителност при липса на придобит механизъм на резистентност.

£ Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни към амоксицилин/клавуланова киселина

<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae*, резистентни към пеницилин не трябва да бъдат лекувани с тази форма на амоксицилин/клавуланова киселина.

<sup>2</sup> Щамове с намалена чувствителност са докладвани в някои страни в Европейския съюз с честота по-висока от 10%.<sup>2</sup> Щамове с намалена чувствителност са докладвани в някои страни в Европейския съюз с честота, по-висока от 10%.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Резорбция

Амоксицилин и клавулановата киселина се дисоциират напълно във воден разтвор с физиологично рН. Двете съставки се резорбират бързо и добре след перорално приложение. Резорбцията на амоксицилин/клавуланова киселина се оптимизира при прием в началото на храненето. След перорално приложение бионаличността и на амоксицилин и на клавулановата киселина е приблизително 70%. Плазмените профили на двете съставки са сходни и времето за достигане на пикова плазмена концентрация ( $T_{max}$ ) и при двете е приблизително един час.

По-долу са представени фармакокинетичните резултати от едно проучване, при което амоксицилин/клавуланова киселина (875 mg/125 mg таблетки два пъти дневно) е приложен на гладно при групи здрави доброволци.

Средни ( $\pm$ SD) фармакокинетични параметри					
Приложено (и) активно (и) вещество (а)	Доза (mg)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	$T_{max}$ * (h)	AUC <sub>(0-24h)</sub> ( $\mu$ g.h/ml)	T 1/2 (h)
Амоксицилин					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
Клавуланова киселина					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 $\pm$ 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 $\pm$ 3,04	0,96 $\pm$ 0,12
AMX – амоксицилин, CA – клавуланова киселина					
* Медианна (обхват)					

Серумните концентрации на амоксицилин и клавулановата киселина, постигнати с амоксицилин/клавуланова киселина, са сходни с тези след перорално приложение на еквивалентни дози от самостоятелно приложени амоксицилин или клавуланова киселина.

### Разпределение



Около 25% от общото съдържание на клавулановата киселина в плазмата и 18% от общото съдържание на амоксицилин в плазмата са свързани с протеини.

Явният обем на разпределение е около 0,3-0,4 l/kg за амоксицилин и около 0,2 l/kg за клавулановата киселина.

След интравенозно приложение, амоксицилин и клавуланова киселина се установяват в жлъчния мехур, коремната тъкан, кожата, мастната тъкан, мускулните тъкани, синовиалната и перитонеалната тъкани, жлъчката и гнойта. Амоксицилин не се разпределя съответно в цереброспиналната течност.

От изследванията при животни няма доказателства за значителна тъканна задръжка на лекарствено-производни вещества за никоя от двете съставки. Амоксицилин, подобно на повечето пеницилини, може да се установи в кърмата. Следи от клавуланова киселина също могат да се открият в кърмата (вж. точка 4.6).

Амоксицилин и клавулановата киселина преминават през плацентарната бариера (вж. точка 4.6).

### Биотрансформация

Амоксицилин частично се екскретира в урината като неактивна пеницилоева киселина в количества, еквивалентни на 10 до 25% от началната доза. Клавулановата киселина се метаболизира екстензивно при хората и се отделя в урината и изпражненията, и като въглероден диоксид в издишвания въздух.

### Елиминиране

Основният път на елиминиране на амоксицилин е през бъбреците, докато клавулановата киселина се елиминира както по бъбречни, така и по извънбъбречни механизми.

Амоксицилин/клавуланова киселина има среден елиминационен полуживот от приблизително един час и среден общ клирънс приблизително 25 l/h при здрави лица. Приблизително 60 до 70% от амоксицилин и приблизително 40 до 65% от клавулановата киселина се екскретират непроменени в урината през първите шест часа след приложение на единична доза Augmentin 250 mg/125 mg или 500 mg/125 mg таблетки. Според различни проучвания уринната екскреция е 50-85% за амоксицилин и между 27-60% за клавулановата киселина за период от 24 часа. За клавулановата киселина, най-голямо количество от лекарството се екскретира през първите два часа след приложение.

Едновременното приложение на пробенецид забавя екскрецията на амоксицилин, но не забавя бъбречната екскреция на клавулановата киселина (вж. точка 4.5).

### Възраст

Елиминационният полуживот на амоксицилин е подобен при малки деца на възраст около 3 месеца до 2 години и при по-големи деца и възрастни. При много малките деца (включително преждевременно родени бебета) през първата седмица от живота интервалът на прилагане не трябва да надхвърля прилагане два пъти дневно поради незрялост на бъбречния път на елиминиране. Тъй като при пациентите в напреднала възраст е по-голяма вероятността да имат намалена бъбречна функция, изборът на дозата трябва да е с повишено внимание и може да е полезно да се проследява бъбречната функция.



## Пол

След перорално приложение на амоксицилин/клавуланова киселина при здрави мъже и жени полът не е оказал значимо влияние върху фармакокинетичните показатели нито на амоксицилин, нито на клавулановата киселина.

## Бъбречно увреждане

Общият серумен клирънс на амоксицилин/клавуланова киселина намалява пропорционално с намаляването на бъбречната функция. Понижаването на лекарствения клирънс е по-изразено за амоксицилин, отколкото за клавулановата киселина, тъй като по-голяма част от амоксицилин се екскретира през бъбреците. Поради тази причина дозирането при бъбречно увреждане трябва да предпазва от нежелано натрупване на амоксицилин, като едновременно се поддържат подходящи нива на клавулановата киселина (вж. точка 4.2).

## Чернодробно увреждане

Дозирането при пациенти с чернодробно увреждане трябва да е с повишено внимание и чернодробната функция да се проследява на равни интервали от време.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват определен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Проучвания за токсичност при многократно прилагане, проведено при кучета, с амоксицилин/клавуланова киселина показват стомашно дразнене и повръщане, както и промяна в цвета на езика.

Не са провеждани изпитвания за карциногенност с Augmentin или някоя от неговите съставки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

875 mg/125 mg филмирани таблетки

*Ядро на таблетката*

Магнезиев стеарат

Натриев нишестен гликолат

Безводен колоиден силициев диоксид

Микрокристална целулоза

*Филмово покритие на таблетката*

Титанов диоксид (E171)

Хидроксипропилметилцелулоза (Метоцел E5)

Хидроксипропилметилцелулоза (Метоцел E15)

Полиетиленгликол 4000

Полиетиленгликол 6000

Силиконово масло

400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия (смесен плодов вкус)

Ксантанова гума

Аспартам

Сукцинова киселина

Безводен колоиден силициев диоксид



Хидроксипропилметилцелулоза  
Суша портокалова есенция 610271Е  
Суша портокалова есенция 9/027108  
Суша малинова есенция  
Суша есенция сироп (златна)  
Силициев диоксид

## 6.2 Несъвместимости

Не са известни.

## 6.3 Срок на годност

875 mg/125 mg филмирани таблетки  
2 години.  
400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия (смесен плодов вкус)  
2 години в добре затворена опаковка.  
След разтваряне на праха, получената суспензия е със срок на годност 7 дни, съхранявана в хладилник (от +2°C до +8°C), но без да се замразява.

## 6.4 Специални условия на съхранение

875 mg/125 mg филмирани таблетки  
Да се съхранява в затворени, добре запечатани оригинални опаковки, на сухо място, при температура под 25°C.  
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия (смесен плодов вкус)  
Преди разтваряне да се съхранява в затворена запечатана оригинална опаковка, на сухо място, при температура под 25°C.  
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

## 6.5 Данни за опаковката

875 mg/125 mg филмирани таблетки  
Aluminium/ PVC/PVdC блистер, затворен в пликче с алуминиево покритие, съдържащо десикатор, в картонена кутия.  
Опаковка по 14 таблетки.

400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия (смесен плодов вкус)  
Бутилка от прозрачно стъкло с метална запушалка, защитена от отваряне от деца и пластмасова мерителна чашка.  
Общото количество разтворена суспензия е 70 ml.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия (смесен плодов вкус)  
Преди употреба проверете дали капачката е запечатана. Разклатете бутилката, докато прахът вътре започне да се движи свободно. Прибавете необходимия обем вода (както е показано по-долу), обърнете и разклатете добре. Друг начин на приготвяне е да напълните бутилката с вода точно под означението на етикета на бутилката, след което обърнете и разклатете добре. След това допълнете с вода точно до означението, обърнете и разклатете добре.



<u>Количество на активното вещество в дозова единица</u>	<u>Обем вода, който да се прибави при приготвяне на суспензията (ml)</u>	<u>Краен обем на приготвената перорална суспензия (ml)</u>
400 mg/57 mg/5 ml	62	70
	124	140

Разклатете бутилката добре преди прилагането на всяка доза.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
ул. Димитър Манов бл.10  
София 1408, България

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

875 mg/125 mg филмирани таблетки - № 20000316

400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия (смесен плодов вкус) - № 9900089

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

875 mg/125 mg филмирани таблетки  
Дата на първо разрешаване: 8 юни 2000 г.  
Дата на последно подновяване: 22 ноември 2005 г.

400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия (смесен плодов вкус)  
Дата на първо разрешаване: 22 март 1999 г.  
Дата на последно подновяване: 01 юли 2004 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

