КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20000315
Разрешение № 27162 / 06 -11- 2013
Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Augmentin 250 mg/125 mg film-coated tablets
Аугментин 250 mg/125 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа амоксицилин трихидрат *(amoxicillin trihydrate)*, еквивалентен на 250 mg амоксицилин *(amoxicillin)* и калиев клавуланат *(potassium clavulanate)*, еквивалентен на 125 mg клавуланова киселина *(clavulanic acid)*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.
Бели до почти бели таблетки, с овална форма с вдлъбнато релефно означение „Augmentin" от едната страна.

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 синуит (адекватно диагностициран)
- цистит
- пиелонефрит
- целулит
- ухапвания от животни
- тежък абсцес на зъбите с разпространяващ се целулит

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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

При възрастни и деца ≥ 40 kg тази форма на Augmentin осигурява обща дневна доза от 750 mg амоксицилин/375 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).

Лечението не трябва да продължава повече от 14 дни без повторен преглед.

Възрастни и деца ≥ 40 kg

Една 250 mg/125 mg таблетка, приемана три пъти дневно.

Деца < 40 kg

Augmentin 250 mg/125 mg филмирани таблетки не се препоръчват при деца < 40 kg.

Пациенти в напреднала възраст

Не се налага корекция на дозата.

Бъбречно увреждане

Коригирането на дозата се основава на максималното препоръчано ниво на амоксицилин.
Не се налага корекция на дозата при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) над 30 ml/мин.

Възрастни и деца ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	250 mg/125 mg два пъти дневно
CrCl < 10 ml/min	250 mg/125 mg един път дневно
Пациенти на хемодиализа	Две дози по 250 mg/125 mg на всеки 24 часа, плюс две дози по 250 mg/125 mg по време на диализата, което да бъде повторено отново в края на диализата (тъй като серумните концентрации на амоксицилин и клавулановата киселина се понижават)

Деца < 40 kg

При деца < 40 kg с креатининов клирънс под 30 ml/min не се препоръчва приложение на формите на Augmentin със съотношение на амоксицилин към клавулановата киселина 2:1, тъй като няма данни за корекция на дозата. При такива пациенти се препоръчват форми на Augmentin със съотношение на амоксицилин към клавулановата киселина 4:1.

Чернодробно увреждане

Да се дозира внимателно и чернодробната функция да се проследява на равни интервали от време (вж. 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 гастро-интестинална непоносимост и да се оптимизира абсорбцията на амоксицилин/клавуланова киселина.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към който 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 бъде разпитан внимателно по отношение на предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини или други бета-лактамни продукти.

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 не е подходяща, когато е налице висок риск предполагаемите патогени да са с намалена чувствителност или с резистентност към бета-лактамни продукти, която не е медиирана от бета-лактамази, чувствителни на инхибиране от клавуланова киселина (например 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 (вж. 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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/клавулановата 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 (вж. точка 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 възможността за 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 тестовете, 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 тестовете при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, трябва да бъдат интерпретирани внимателно и да се потвърдят чрез други диагностични методи.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

<u>Перорални антикоагуланти</u>

Пероралните антикоагуланти и пеницилиновите антибиотици са използвани широко в практиката без съобщения за взаимодействия. Въпреки това в литературата има описани

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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.

Микофенолат мофетил

При пациенти, получаващи микофенолат мофетил, е съобщено за намаляване на преддозовата концентрация на активния метаболит микофенолова киселина (МФК) с приблизително 50%, след започване на лечение с перорален амоксицилин плюс клавуланова киселина. Промяната на преддозовото ниво може да не отразява точно промените в общата експозиция на МФК. Поради това промяна в дозата на микофенолат мофетил обикновено не е необходима при липса на клинични данни за нарушена функция на присадката. Въпреки това, трябва да се извършва внимателно клинично проследяване по време на лечението с комбинацията и малко след завършване на антибиотичната терапия.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Изпитванията при животни не показват преки или непреки вредни въздействия върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постналталното 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 ентероколит 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. Трябва да се има предвид възможността за алергизиране. Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва по време на кърмене само след преценка от лекуващия лекар на съотношението риск/полза.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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, получени от клиничните изпитвания и от постмаркетинговото наблюдение с Augmentin, категоризирани по системо-органен клас по MedDRA са изброени по-долу.

Дадената по-долу терминология е използвана за класифициране на честотата на нежеланите лекарствени реакции.
Много чести (≥1/10)
Чести (≥1/100 до <1/10)
Нечести (≥1/1 000 до <1/100)
Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)
Много редки (<1/10 000)
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Инфекции и инфестации	
Кандидоза на кожата и лигавиците	Чести
Свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Обратима левкопения (включително неутропения)	Редки
Тромбоцитопения	Редки
Обратима агранулоцитоза	С неизвестна честота
Хемолитична анемия	С неизвестна честота
Удължаване на времето на кървене и на протромбиновото време[1]	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система[10]	
Ангионевротичен оток	С неизвестна честота
Анафилаксия	С неизвестна честота
Синдром, подобен на серумна болест	С неизвестна честота
Хиперсензитивен васкулит	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Замаяност	Нечести
Главоболие	Нечести
Обратима хиперактивност	С неизвестна честота
Гърчове[2]	С неизвестна честота
Асептичен менингит	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	
Диария	Много чести
Гадене[3]	Чести
Повръщане	Чести
Нарушено храносмилане	Нечести
Колит, свързан с приложението на антибиотици[4]	С неизвестна честота

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Черен "космат" език (black hairy tongue)	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения	
Повишаване на AST и/или ALT[5]	Нечести
Хепатит[6]	С неизвестна честота
Холестатична жълтеница[6]	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан[7]	
Кожен обрив	Нечести
Сърбеж	Нечести
Уртикария	Нечести
Еритема мултиформе	Редки
Синдром на Стивънс-Джонсън	С неизвестна честота
Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота
Булозен ексфолиативен дерматит	С неизвестна честота
Остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP)[9]	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Интерстициален нефрит	С неизвестна честота
Кристалурия[8]	С неизвестна честота

[1] Вж. точка 4.4
[2] Вж. точка 4.4
[3] 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 амоксицилин/клавуланова киселина в началото на храненето.
[4] Включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит (вж. точка 4.4)
[5] Умерено повишаване на AST и/или ALT са установени при пациенти, лекувани с бета-лактамни антибиотици, но значението на тези промени не е изяснено.
[6] Такива реакции са установени и след приложение на други пеницилини и цефалоспорини (вж. точка 4.4).
[7] Ако се появи алергичен дерматит, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).
[8] Вж. точка 4.9
[9] Вж. точка 4.4
[10] Вж. точки 4.3 и 4.4

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).

Може да се наблюдават гърчове 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 провежда редовен визуален контрол (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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.

Механизъм на действие

Амоксицилин е полусинтетичен пеницилин (бета-лактамен антибиотик), който инхибира един или повече ензими (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 основния 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 B, C и D.
- Изменение на PBPs, което намалява афинитета на антибактериалния продукт към таргета.

Липса на пермеабилитет на бактериите или механизми 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Микроорганизъм	Критични граници на чувствителност (μg/ml) (Susceptibility Breakpoints (μg/ml))		
	Чувствителни	Интермедиерни	Резистентни
Haemophilus influenzae[1]	≤ 1	-	> 1
Moraxella catarrhalis[1]	≤ 1	-	> 1
Staphylococcus aureus[2]	≤ 2	-	> 2
Коагулаза-негативни стафилококи[2]	≤ 0,25		> 0,25
Enterococcus[1]	≤ 4	8	> 8
Streptococcus A, B, C, G[5]	≤ 0,25	-	> 0,25
Streptococcus pneumoniae[3]	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae[1,4]	-	-	> 8
Грам-отрицателни анаероби[1]	≤ 4	8	> 8
Грам-положителни анаероби[1]	≤ 4	8	> 8
Критични граници, несвързани видово[1]	≤ 2	4-8	> 8

[1]Съобщените стойности са за концентрациите на амоксицилин. За целите на изследването на чувствителността концентрацията на клавулановата киселина е фиксирана на 2 mg/l.
[2] Съобщените стойности са за концентрациите на оксацилин.
[3] Стойностите за критичните граници в таблицата се основават на критичните граници за ампицилина.
[4] Критични граници за резистентност със стойности R>8 mg/l означават, че всички изолати с механизми за резистентност се съобщават като резистентни.
[5] Стойностите за 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
Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителен)£
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae[1]
Streptococcus pyogenes и други бета-хемолитични стрептококи
Групата на *Streptococcus viridans*
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae[2]
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Анаеробни микроорганизми
Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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. *Morganella morganii* *Providencia* spp. *Pseudomonas* sp. *Serratia* sp. *Stenotrophomonas maltophilia*
$ Естествена интермедиерна чувствителност при липса на придобит механизъм на резистентност. £Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни към амоксицилин/клавуланова киселина. [1]*Streptococcus pneumoniae*, който е напълно чувствителен към пеницилин може да бъде третиран с тази форма на амоксицилин/клавуланова киселина. Микроорганизмите, които показват каквато и да е степен на намалена чувствителност към пеницилин, не трябва да бъдат лекувани с тази форма (вж. точки 4.2 и 4.4). [2]Щамове с намалена чувствителност са докладвани в някои страни в Европейския съюз с честота, по-висока от 10%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Амоксицилин и клавулановата киселина се дисоциират напълно във воден разтвор с физиологично pH. Двете съставки се абсорбират бързо и добре след перорално приложение. Абсорбцията 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 (250 mg/125 mg таблетки три пъти дневно) е приложен на гладно при групи здрави доброволци.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Средни (± SD) фармакокинетични параметри					
Приложено (и) активно (и) вещество (а)	Доза (mg)	C_{max} (µg/ml)	T_{max} * (h)	$AUC_{(0-24h)}$ ((µg.h/ml)	T 1/2 (h)
Амоксицилин					
AMX/CA 250 mg/125 mg	250	3,3 ± 1,12	1,5 (1,0-2,0)	26,7±4,56	1,36 ± 0,56
Клавуланова киселина					
AMX/CA 250 mg/125 mg	125	1,5 ± 0,70	1,2 (1,0-2,0)	12,6 ± 3,25	1,01 ± 0,11
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.

<u>Разпределение</u>

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 проучванията 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).

<u>Биотрансформация</u>

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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 съществува по-голяма вероятност 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на фармакологичните 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 амоксицилин/клавуланова киселина или някоя от неговите съставки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Магнезиев стеарат
Натриев нишестен гликолат, тип А
Силициев диоксид, колоиден безводен
Микрокристална целулоза

Филмово покритие на таблетката:
Титанов диоксид (Е171)
Хипромелоза
Макрогол (4000, 6000)
Диметикон

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години
Таблетките в опаковки, съдържащи пликчета с десикант трябва да се използват в рамките на 30 дни след отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от Алуминий /PVC/PVdC, затворени в пликче с алуминиево покритие, съдържащо десикант в саше (наречени desiccated pouch packs (DPP)), съдържащи 21 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
бул. Цариградско шосе № 115 Г
София 1784
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ 20000315

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

Дата на първо разрешаване: 1989 г.

Дата на последно подновяване: 12 ноември 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *