

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20000318
Разрешение №	63868 21-08-2023
BG/MA/MP	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аугментин 250 mg/62,5 mg/5 ml прах за перорална суспензия
Augmentin 250 mg/62,5 mg/5 ml powder for oral suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След приготвяне, всеки ml от пероралната суспензия съдържа амоксицилин трихидрат (amoxicillin trihydrate), еквивалентен на 50 mg амоксицилин (amoxicillin) и калиев клавуланат (potassium clavulanate), еквивалентен на 12,5 mg клавуланова киселина (clavulanic acid).

5 ml от пероралната суспензия съдържат амоксицилин трихидрат (amoxicillin trihydrate), еквивалентен на 250 mg амоксицилин (amoxicillin) и калиев клавуланат (potassium clavulanate), еквивалентен на 62,5 mg клавуланова киселина (clavulanic acid).

Помощни вещества с известно действие

Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 2,5 mg аспартам (E951). Есенцията в Аугментин съдържа малтодекстрин (глюкоза) и следи от бензилов алкохол (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия.
Почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Аугментин 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 правилната употреба на антибактериалните средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение



Дозировка

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 Аугментин 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 Аугментин (напр. 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 деца < 40 kg тази форма на Аугментин осигурява максимална дневна доза от 2 400 mg амоксицилин/600 mg клавуланова киселина, когато се прилага, както се препоръчва по-долу. Ако се счете, че е необходима по-висока дневна доза на амоксицилин, се препоръчва избор на друга форма на Аугментин, за да се избегне прилагане на ненужно високи дневни дози на клавуланова киселина (вж. точки 4.4 и 5.1).

Продължителността на лечението трябва да се определи от повлияването на пациента. Някои инфекции (напр. остеомиелит) изискват 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 ≥ 40 kg трябва да се лекуват със съставите и лекарствените форми на Аугментин, предназначени за възрастни.

Деца < 40 kg

По-ниска доза: 20 mg/5 mg/kg/дневно до 40 mg/10 mg/kg/дневно, разделени на три отделни дози.

По-висока доза: 40 mg/10 mg/kg/дневно до 60 mg/15 mg/kg/дневно, разделени на три отделни дози.



Телесно тегло (kg)	20 mg/5 mg/kg/дневно. Доза (милилитри), която трябва да се прилага на 8 часа.	40 mg/10 mg/kg/дневно. Доза (милилитри), която трябва да се прилага на 8 часа.	60 mg/15 mg/kg/дневно. Доза (милилитри), която трябва да се прилага на 8 часа.
2,0	0,4	0,6	НП
3,0	0,4	0,8	НП
4,0	0,6	1,2	НП
5,0	0,8	1,4	НП
6,0	0,8	1,6	НП
7,0	1,0	2,0	НП
8,0	1,2	2,2	НП
9,0	1,2	2,4	НП
10,0	1,4	2,8	НП
11,0	1,6	3,0	НП
12,0	1,6	3,2	4,8
13,0	1,8	3,6	5,2
14,0	2,0	3,8	5,6
15,0	2,0	4,0	6
16,0	2,2	4,4	6,4
17,0	2,4	4,6	6,8
18,0	2,4	4,8	7,2
19,0	2,6	5,2	7,6
20,0	2,8	5,4	8

Телесно тегло (kg)	20 mg/5 mg/kg/дневно. Доза (милилитри), която трябва да се прилага на 8 часа .	40 mg/10 mg/kg/дневно. Доза (милилитри), която трябва да се прилага на 8 часа.	60 mg/15 mg/kg/дневно. Доза (милилитри), която трябва да се прилага на 8 часа.
21,0	2,8	5,6	8,4
22,0	3,0	6,0	8,8
23,0	3,2	6,2	9,2
24,0	3,2	6,4	9,6
25,0	3,4	6,8	10
26,0	3,6	7,0	10,4
27,0	3,6	7,2	10,8
28,0	3,8	7,6	11,2
29,0	4,0	7,8	11,6
30,0	4,0	8,0	12
31,0	4,2	8,4	12,4
32,0	4,4	8,6	12,8
33,0	4,4	8,8	13,2
34,0	4,6	9,2	13,6
35,0	4,8	9,4	14
36,0	4,8	9,6	14,4
37,0	5,0	10,0	14,8
38,0	5,2	10,2	15,2
39,0	5,2	10,4	15,6

НП – не се препоръчва. Не са налични клинични данни при деца под 2-годишна възраст относно дози, по-високи от 40 mg/10 mg/kg/дневно със съставите на Аугментин, съдържащи активните вещества в съотношение 4:1.

Трябва да се обмисли приложение на алтернативните перорални форми на Аугментин за изпълнение на практическите препоръки за дозите.

Деца може да се лекуват с Аугментин таблетки, суспензии или педиатрични сашета. Деца на възраст 6 години и под 6 години, за предпочитане трябва да се лекуват с Аугментин суспензия или педиатрични сашета.

Дозата (милилитри), която да се прилага на пациентите три пъти дневно, може също да се изчисли с помощта на следната формула:

$$\text{Доза (милилитри), прилагана три пъти дневно} = \frac{\text{Препоръчителна доза амоксицилин* (mg/kg/дневно) x тегло (kg)}}{\text{Реконституиран амоксицилин* в суспензия (mg/ml) x 3 (дневни дози)}}$$



* За изчислението е необходимо да се вземе предвид само амоксицилиновият компонент.

Например дете с тегло 6 kg, лекувано с приложение на 20 mg/5 mg/kg/дневно:

$$\begin{array}{l} \text{Доза} \\ \text{(милилитри),} \\ \text{прилагана три} \\ \text{пъти дневно} \end{array} = \frac{20 \text{ (mg/kg/дневно)} \times 6 \text{ (kg)}}{50 \text{ (mg/ml)} \times 3 \text{ (дневни дози)}}$$

$$\begin{array}{l} \text{Доза} \\ \text{(милилитри),} \\ \text{прилагана три} \\ \text{пъти дневно} \end{array} = \frac{120 \text{ (mg)}}{150 \text{ (mg/ml)}}$$

$$\begin{array}{l} \text{Доза} \\ \text{(милилитри),} \\ \text{прилагана три} \\ \text{пъти дневно} \end{array} = 0,8 \text{ ml}$$

Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата. Пациентите в старческа възраст трябва да се лекуват със съставите и лекарствените форми на Аугментин, предназначени за възрастни.

Бъбречно увреждане

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

Деца < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg два пъти дневно (максимум 500 mg/125 mg два пъти дневно).
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg като еднократна дневна доза (максимум 500 mg/125 mg).
Пациенти на хемодиализа	15 mg/3,75 mg/kg на ден веднъж дневно. Преди хемодиализата 15 mg/3,75 mg/kg. За да се възстановят циркулаторните нива на лекарството, 15 mg/3,75 mg/kg трябва да се приложат след хемодиализата.

Чернодробно увреждане

Трябва да се дозира внимателно и редовно да се проследява чернодробната функция (вж. точки 4.3 и 4.4).

Начин на приложение

Аугментин е за перорално приложение.

Аугментин трябва да се приема по време на хранене, за свеждане до минимум на възможната стомашно-чревна непоносимост.



Лечението може да започне парентерално в съответствие с КХП на интравенозните (i.v.) форми и да се продължи с перорална форма.

Бутилката трябва да се разклати, докато прахът вътре започне да се движи свободно. Трябва да се прибави вода според указанията, да се обърне бутилката и да се разклати. Бутилката трябва да се разклати добре преди приемане на всяка доза (вж. точка 6.6).

За указания относно приготвянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към които и да е от пеницилините или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за тежка незабавна реакция на свръхчувствителност (напр. анафилаксия) към друг бета-лактамен продукт (напр. 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, цефалоспорини или други бета-лактамени продукти (вж. точки 4.3 и 4.8).

Сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (включително анафилактоидни и тежки кожни нежелани реакции) са съобщавани при пациенти, лекувани с пеницилин. Възможно е също реакциите на свръхчувствителност да прогресират до синдром на Kounis – сериозна алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда (вж. точка 4.8). По-вероятно е тези реакции да се появят при лица с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин или при atopични лица. Има съобщения за ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството (drug induced enterocolitis syndrome – DIES), главно при деца, при които се прилага амоксицилин/клавуланова киселина (вж. точка 4.8). DIES е алергична реакция с водещ симптом продължително повръщане (1 – 4 часа след приложение на лекарството) без алергични кожни или респираторни симптоми. Допълнителни симптоми могат да бъдат болка в корема, диария, хипотония или левкоцитоза с неутрофилия. Има тежки случаи, включително с прогресия до шок. 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, трябва да се обсъди преминаване от амоксицилин/клавуланова киселина на амоксицилин в съответствие с официалните указания.

Употребата на тази форма на Аугментин не е подходяща, когато е налице висок риск предполагаемите патогени да са с намалена чувствителност или с резистентност към бета-лактамени 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 появят 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.

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

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

Появата на силно зачервен генерализиран еритем, съпроводен от пустула, в началото на лечението, може да е симптом на остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.8). Тази реакция налага спиране на лечението с Аугментин и е противопоказание за последващ прием на 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 старческа 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 преустановяване 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 подлежащо заболяване или приемащи едновременно лекарства, за които е известно, че имат потенциал за чернодробни ефекти (вж. точка 4.8).

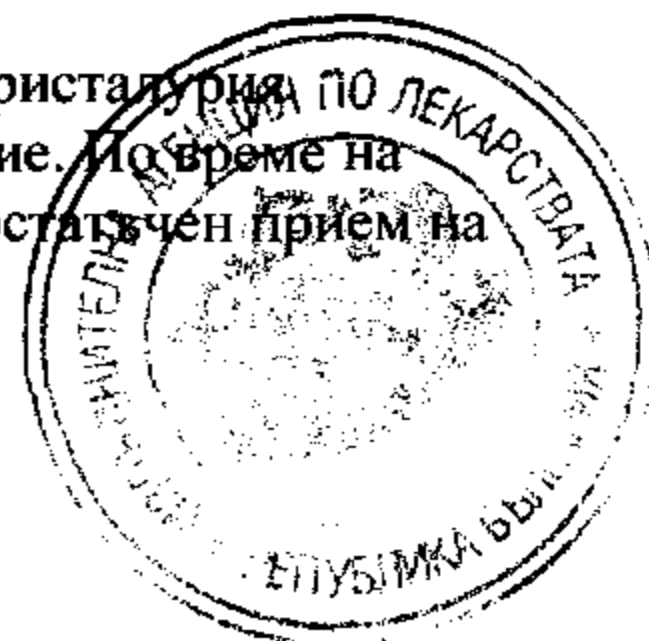
Колит, свързан с приложението на антибиотици, е съобщаван при почти всички антибактериални продукти, включително при амоксицилин и може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ (вж. точка 4.8). По тази причина, при пациенти с диария по време на или след лечение с антибиотици, е важно да се има предвид тази диагноза. Ако се появи колит, свързан с приложението на антибиотици, лечението с амоксицилин/клавуланова киселина незабавно трябва да се преустанови, да се направи консултация с лекар и да се започне подходящо лечение. В този случай са противопоказани антиперисталтични 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 е необходимо коригиране на дозата на пероралните антикоагуланти за поддържане на желаното ниво на антикоагулация (вж. 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 (включително остро бъбречно увреждане), главно при парентерално лечение. По време на прилагането на високи дози амоксицилин се препоръчва поддържане на достатъчен прием на



течности и отделяне на урина, с цел да се намали рискът от амоксицилинова кристалурия. При пациенти с катетър в пикочния мехур трябва да се провежда редовен визуален контрол на проходимостта (вж. точки 4.8 и 4.9).

По време на лечение с амоксицилин трябва да се използват ензимни глюкозооксидазни методи при изследване за наличие на глюкоза в урината, тъй като с неензимни методи може да се получат фалшиво положителни резултати.

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

Има съобщения за положителни резултати от теста, при използване на Platelia Aspergillus EIA тест на Bio-Rad Laboratories при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, за които след това е установено, че нямат инфекция с Aspergillus. Съобщавани са кръстосани реакции с не-Aspergillus полизахариди и полифуранози с Platelia Aspergillus EIA тест на Bio-Rad Laboratories. Следователно положителни резултати от теста при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, трябва да бъдат тълкувани внимателно и да се потвърдят чрез други диагностични методи.

Аугментин 250 mg/62,5 mg/5 ml прах за перорална суспензия съдържа 2,5 mg аспартам (E951) на ml, който е източник на фенилаланин. Този лекарствен продукт трябва да се прилага с внимание при пациенти с фенилкетонурия. Липсват както клинични така и неклинични данни за употребата на аспартам при кърмачета под 12-седмична възраст.

Есенцията в Аугментин съдържа следи от бензилов алкохол. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

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 взаимодействие. Въпреки това, в литературата има описани случаи на повишено международно нормализирано съотношение (INR) при пациенти на поддържащо лечение с аценокумарол или варфарин и назначено лечение с амоксицилин. При необходимост от едновременно приложение, трябва внимателно да се проследяват протромбиновото време или международното нормализирано съотношение при добавяне или спиране на амоксицилин. Освен това, може да е необходимо коригиране на дозата на пероралните антикоагуланти (вж. точки 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Пеницилините може да намалят екскрецията на метотрексат, което да доведе до възможно повишаване на токсичността.

Пробенецид

Едновременна употреба на пробенецид не се препоръчва. Пробенецид намалява бъбречната тубулна секреция на амоксицилин. Едновременна 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, приемащи микофенолат мофетил, се съобщава 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 в преддозовото ниво може да не представя точно промените в общата експозиция на МФК. Поради това, обикновено не е необходима промяна в дозата на микофенолат мофетил 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 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучвания 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 проучване при жени с предтерминална преждевременна руптура на феталната мембрана се съобщава, че профилактичното лечение с амоксицилин/клавуланова киселина може да бъде 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 активни вещества се екскретират в кърмата (не са установени ефектите на клавулановата киселина върху кърмачето). В следствие на това, са възможни диария и гъбична инфекция на лигавиците при кърмачето, което може да наложи преустановяване на кърменето. Възможността за повишаване на чувствителността трябва да се вземе под внимание. Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва по време на кърмене само след преценка от лекуващия лекар на съотношението полза/риск.

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 клинични проучвания и от постмаркетинговото наблюдение с Аугментин, са изброени по-долу и са категоризирани съгласно MedDRA, по системо-органен клас.



Използвана е следната терминология 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
Свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми	С неизвестна честота
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	
Обратима левкопения (включително неутропения)	Редки
Тромбоцитопения	Редки
Обратима агранулоцитоза	С неизвестна честота
Хемолитична анемия	С неизвестна честота
Удължаване на времето на кръвене и на протромбиновото време ¹	С неизвестна честота
<u>Нарушения на имунната система⁸</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 ¹	С неизвестна честота
Асептичен менингит	С неизвестна честота
<u>Сърдечни нарушения</u>	
Синдром на Kounis	С неизвестна честота
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	
Диария	Чести
Гадене ²	Чести
Повръщане	Чести
Нарушено храносмилане	Нечести
Колит, свързан с приложението на антибиотици ³	С неизвестна честота
Ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството	С неизвестна честота
Остър панкреатит	С неизвестна честота
Черен „космат“ език (black hairy tongue)	С неизвестна честота
Промяна в цвета на зъбите ⁹	С неизвестна честота



<u>Хепатобилиарни нарушения</u>	
Повишаване на AST и/или ALT ⁴	Нечести
Хепатит ⁵	С неизвестна честота
Холестатична жълтеница ⁵	С неизвестна честота
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u> ⁶	
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) ¹	С неизвестна честота
Медикаментозна реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	С неизвестна честота
Линеарна IgA болест	С неизвестна честота
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>	
Интерстициален нефрит	С неизвестна честота
Кристалурия (включително остро бъбречно увреждане) ⁷	С неизвестна честота
<p>¹ Вж. точка 4.4</p> <p>² Появата на гадене е по-често при перорален прием на високи дози. Ако се появят реакции от страна на стомашно-чревния тракт, те могат да се намалят с прием на амоксицилин/клавуланова киселина по време на хранене.</p> <p>³ Включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит (вж. точка 4.4)</p> <p>⁴ Умерено повишаване на AST и/или ALT е установено при пациенти, лекувани с бета-лактамни антибиотици, но значението на тези промени не е изяснено.</p> <p>⁵ Такива реакции са установени и след приложение на други пеницилини и цефалоспорици (вж. точка 4.4).</p> <p>⁶ Ако се появи реакция на алергичен дерматит, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).</p> <p>⁷ Вж. точка 4.9</p> <p>⁸ Вж. точки 4.3 и 4.4</p> <p>⁹ 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>	



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев №8
1303 София
тел.: +359 2 890 34 17
уебсайт: www.bda.bg

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).

Лечение на интоксикация

Симптомите от страна на стомашно-чревния тракт могат да се лекуват симптоматично, като се обърне 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 инхибитори на бета-лактамази; АТС код: J01CR02.

Механизъм на действие

Амоксицилин е полусинтетичен пеницилин (бета-лактам 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.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Времето над минималната потискаща концентрация (T>МПК) 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 РВРs, 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.

Гранични стойности (Breakpoints)

Граничните стойности на МПК (MIC breakpoints) за амоксицилин/клавуланова киселина са на Европейския комитет по изпитване на антимикробната чувствителност (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)).

Микроорганизми	Гранични стойности на чувствителност (µg/ml)	
	Чувствителни	Резистентни
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,001 ¹	> 2 ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 ¹	> 1 ¹
<i>Staphylococcus spp.</i>	Забележка ^{2а,3а,3б,4}	Забележка ^{2а,3а,3б,4}
<i>Enterococcus spp.</i> ⁷	≤ 4 ^{1,5}	> 8 ^{1,5}
Стрептококи от групи А, В, С, G ^{2б,8} (показания, различни от менингит)	Забележка ^{2б}	Забележка ^{2б}
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	≤ 0,5 ^{1,6}	> 1 ^{1,6}
Enterobacterales при неусложнени инфекции на пикочните пътища	≤ 32 ¹	> 32 ¹
Грам-отрицателни анаероби	≤ 4 ¹	> 8 ¹
Грам-положителни анаероби (с изключение на <i>Clostridioides difficile</i>)	≤ 4 ¹	> 8 ¹
Не-видово отнасящи се	≤ 2 ¹	



гранични стойности		
Стрептококи от група Viridans ⁸	Забележка ^{2a,9}	Забележка ^{2a,9}
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 1 ¹	> 1 ¹
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 0,001 ¹	> 8 ¹

¹ За целите на изследването на чувствителността, концентрацията на клавулановата киселина е фиксирана на 2 mg/l.

^{2a} Граничните стойности в таблицата са на базата на граничните стойности на бензилпеницилин. Чувствителността се отчита по чувствителността към бензилпеницилин.

²⁶ При показания, различни от менингит, чувствителността на стрептококи от групи А, В, С и G към пеницилини се отчита по чувствителността към бензилпеницилин, с изключение на феноксиметилпеницилин и изоксазолилпеницилините при стрептококи от група В.

^{3a} Повечето стафилококи са продуценти на пеницилиназа и някои са метицилин-резистентни. И двата механизма ги правят резистентни към бензилпеницилин, феноксиметилпеницилин, ампицилин, амоксицилин, пиперацилин и тикарцилин. Стафилококи, които са чувствителни към бензилпеницилин и цефокситин, се отчитат като чувствителни към всички пеницилини. Стафилококи, които са резистентни към бензилпеницилин, но чувствителни към цефокситин, са чувствителни към комбинации с инхибитори на бета-лактамази, изоксазолилпеницилини (оксацилин, клоксацилин, диклоксацилин и флуклоксацилин) и нафцилин. При лекарствени продукти, приемани перорално, трябва да се обърне внимание на това да се достигне достатъчна експозиция на мястото на инфекцията. Стафилококите, които са резистентни към цефокситин, са резистентни към всички пеницилини.

³⁶ Повечето коагулаза-отрицателни стафилококи са продуценти на пеницилиназа и някои са метицилин-резистентни. И двата механизма ги правят резистентни към бензилпеницилин, феноксиметилпеницилин, ампицилин, амоксицилин, пиперацилин и тикарцилин. Към настоящия момент няма метод, който може надеждно да открива продукция на пеницилиназа в коагулаза-отрицателни стафилококи, но резистентността към метицилин може да бъде открита с цефокситин, както е описано.

⁴ Чувствителните към ампицилин *S. saprophyticus* са *mecA*-отрицателни и чувствителни към ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (със или без инхибитор на бета-лактамази).

⁵ Чувствителността към ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (със или без инхибитор на бета-лактамази) може да се отчете по чувствителността към ампицилин. Резистентността към ампицилин е честа за *E. faecium*, докато при *E. faecalis* възниква рядко и трябва да бъде потвърдена с МПК тест.

⁶ Дисково-дифузионният тест с 1 µg оксацилин или МПК тестът с бензилпеницилин се използва за установяване наличието на механизми за резистентност към бета-лактами. Когато скрининговият тест е отрицателен (зоната на задръжка около диска оксацилин е ≥ 20 mm или МПК на бензилпеницилин е ≤ 0,06 mg/l) всички бета-лактамни лекарствени продукти, за които има клинични гранични стойности, се докладват "чувствителни" без допълнително тестване.

⁷ Граничните стойности за аминопеницилини при ентерококи са определени въз основа на интравенозно приложение. При перорално приложение се отнасят само за инфекции на пикочните пътища.

⁸ Добавянето на инхибитор на бета-лактамази не подобрява клиничната ефективност.



⁹ Бензилпеницилин (МПК или дисково-дифузионен тест) може да се използва за определяне на резистентност към бета-лактами при стрептококи от група Viridans. Изолатите, категоризирани като негативни при определянето, може да се докладват като чувствителни към бета-лактамите лекарствени продукти, за които са изброени клинични гранични стойности. Изолати, категоризирани като положителни при определянето, трябва да бъдат тествани за чувствителност към отделните лекарствени продукти. За изолати с отрицателен скринингов тест с бензилпеницилин (МПК $\leq 0,25$ mg/l) чувствителността може да се отчете по чувствителността към бензилпеницилин или ампицилин. За изолати с положителен скринингов тест с бензилпеницилин (МПК $> 0,25$ mg/l) чувствителността се отчита по чувствителността към ампицилин.

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 потърси съвета на експерт, когато локалното разпространение на резистентност е такова, че ползата от лекарствения продукт 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)£

Коагулаза-негативни стафилококи (метицилин-чувствителни)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes и други бета-хемолитични стрептококи

Групата на *Streptococcus viridans*

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Campylobacter spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

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 burnetti
Mycoplasma pneumoniae

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

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

¹ *Streptococcus pneumoniae*, резистентни към пеницилин не трябва да се лекуват с тази форма на амоксицилин/клавуланова киселина (вж. точки 4.2 и точка 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 рН. Двете активни вещества се абсорбират бързо и добре след перорално приложение. След перорално приложение бионаличността на амоксицилин и на клавулановата киселина е приблизително 70%. Плазмените профили на двете активни вещества са сходни и времето за достигане на върхова 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 (таблетки от 500 mg/125 mg три пъти дневно) е приложен на гладно при групи здрави доброволци.



Средни (\pm SD) фармакокинетични параметри					
Приложено (и) активно (и) вещество (а)	Доза	C_{max}	T_{max} *	$AUC_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Амоксицилин					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 \pm 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 \pm 8,87	1,15 \pm 0,20
Клавуланова киселина					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 \pm 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 \pm 3,86	0,98 \pm 0,12
AMX – амоксицилин, CA – клавуланова киселина					
* Медиана (обхват)					

Серумните концентрации на амоксицилин и клавулановата киселина, достигнати 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 количество на клавулановата киселина в плазмата и 18% от общото количество на амоксицилин в плазмата са свързани с протеини.

Привидният 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 достатъчно в цереброспиналната течност.

От проучвания при животни няма доказателства за значимо задържане в тъканите 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).

Доказано е, че амоксицилин и клавулановата киселина преминават през плацентарната бариера (вж. точка 4.6).

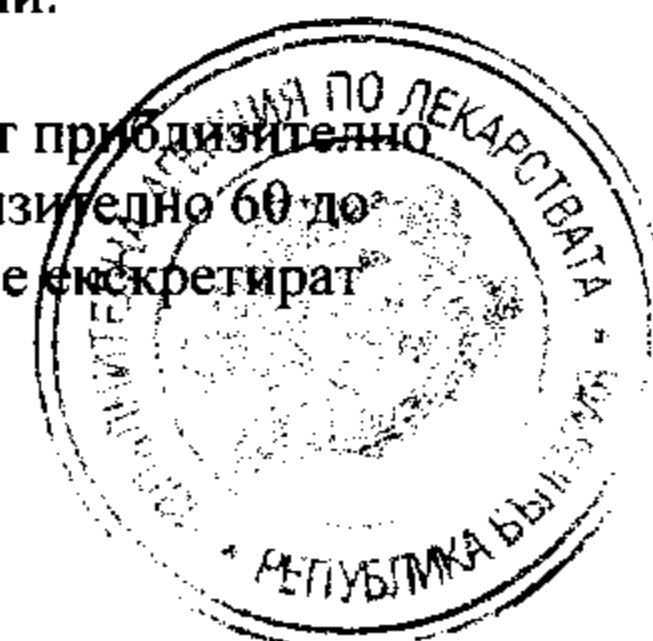
Биотрансформация

Амоксицилин се екскретира частично в урината като неактивната пеницилоева киселина в количества, еквивалентни на 10 до 25% от началната доза. Клавулановата киселина се метаболизира екстензивно при човека 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 Аугментин 250 mg/125 mg или 500 mg/125 mg таблетки. В няколко проучвания е установено, че 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 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 старческа възраст съществува по-голяма вероятност да имат намалена бъбречна функция, е необходимо внимание при избора на доза 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 фармакокинетиката 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 предотврати прекомерно 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 се извършва с внимание и чернодробната функция да се проследява редовно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на проучвания за фармакологична безопасност, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

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

Не са провеждани проучвания за карциногенност с амоксицилин/клавуланова киселина или с някоя от неговите съставки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Аспартам (E951)
Ксантанова гума
Силициев диоксид
Силициев диоксид колоиден, безводен
Янтарна киселина
Хипромелоза
Суха портокалова есенция 1 (съдържа малтодекстрин и бензилов алкохол)
Суха портокалова есенция 2 (съдържа малтодекстрин)
Суха малинова есенция (съдържа малтодекстрин)
Суха есенция „златен сироп“ (съдържа малтодекстрин)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Прах за перорална суспензия: 2 години
Приготвена перорална суспензия: 7 дни
Приготвената суспензия трябва да се съхранява при 2°C – 8°C (без да се замразява) в рамките на 7 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Прахът за перорална суспензия трябва да се съхранява в оригиналната опаковка. Да не се съхранява над 25°C. За условията на съхранение след приготвяне на пероралната суспензия, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от прозрачно стъкло, съдържаща прах за приготвяне на 100 ml перорална суспензия. Опаковката може да се доставя с пластмасова мерителна лъжичка или пластмасова мерителна чашка, или спринцовка за дозиране.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Бутилките могат да бъдат запечатани с пръстеновидна обшивка на капачката или с отстраняващо се запечатване, покрито с фолио, върху отвора на бутилката.

Преди употреба проверете дали запечатването на капачката или на бутилката не е нарушено. Пръстеновидното запечатване на капачката се чути при отваряне на капачката. Ако е налично запечатване върху отвора на бутилката, то трябва да се отстрани при приготвяне на суспензията.

Разклатете бутилката, докато прахът вътре започне да се движи свободно. Прибавете необходимия обем вода (както е посочено по-долу). Затворете бутилката, обърнете я и я разклатете добре.

Допълнителен текст за пазари, които имат линия на етикета на бутилката:



Друг начин на приготвяне е да разклатите бутилката, докато прахът вътре започне да се движи свободно. След това напълнете бутилката с вода малко под линията, обозначена на етикета на бутилката. Затворете бутилката, обърнете я и я разклатете добре. След това допълнете с вода точно до линията. Затворете бутилката, обърнете я и отново я 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>
250 mg/62,5 mg/5 ml	90	100

Разклатете бутилката добре преди прием на всяка доза.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20000318

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

Дата на първо разрешаване: 1993 г.

Дата на последно подновяване: 20 април 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2023

