ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20050447
Разрешение № 73242 27-10-2026
РО/МА/МР
Одобрение №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аугментин ES 600 mg/42,9 mg/5 ml прах за перорална суспензия
Augmentin ES 600 mg/42.9 mg/5 ml powder for oral suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След приготвяне всеки милилитър от пероралната суспензия съдържа амоксицилин трихидрат (amoxicillin trihydrate), еквивалентен на 120 mg амоксицилин (amoxicillin) и калиев клавуланат (potassium clavulanate), еквивалентен на 8,58 mg клавуланова киселина (clavulanic acid).

Помощни вещества с известно действие

Всеки милилитър от пероралната суспензия съдържа 2,72 mg аспартам (E951). Есенцията в Аугментин съдържа малтодекстрин (глюкоза) (вж. точка 4.4).

Този лекарствен продукт съдържа 6,9 mg натрий в 5 ml (1,4 mg на милилитър).

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 ES е показан за лечение на следните инфекции при деца на възраст най-малко 3 месеца и с телесно тегло по-малко от 40 kg, които са причинени или се счита, че е възможно да са причинени от пеницилин-резистентни *Streptococcus pneumoniae* (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1):

- остър отит на средното ухо
- пневмония, придобита в обществото.

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 ES за лечение на отделната инфекция, трябва да се имат предвид:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

- 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.

Лечението не трябва да продължава повече от 14 дни без повторен преглед (относно продължителна терапия вж. точка 4.4).

Възрастни и деца ≥40 kg

Няма опит с приложението на Аугментин ES при възрастни и деца ≥40 kg и поради тази причина не може да се препоръча дозиране.

Деца <40 kg (на възраст ≥3 месеца)

Препоръчителната доза на Аугментин ES е 90 mg/6,4 mg/kg/дневно, в две отделни дози.

Няма клинични данни относно приложение на Аугментин ES при деца на възраст под 3 месеца.

Бъбречно увреждане

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

При пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min, не се препоръчва приложение на Аугментин ES, тъй като няма налични препоръки за коригиране на дозата.

Чернодробно увреждане

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

Начин на приложение

Аугментин ES е за перорално приложение.

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

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 който 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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-лактамни 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 пеницилини. 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 пеницилини или при атопични 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.

При пациенти на лечение с амоксицилин/клавуланова киселина са съобщавани случаи на хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (вж. точка 4.8). Хемофагоцитната лимфохистиоцитоза (ХФЛХ) е животозастрашаващ синдром, характеризиращ се с повишена температура, кожен обрив, неврологични симптоми, хепато- и/или спленомегалия, лимфаденопатия, цитопении, висока концентрация на феритин в серума и хипертриглицеридемия.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци и симптоми на ХФЛХ. При подозрение за ХФЛХ лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се прекъсне за диагностично изясняване и да се започне лечение за ХФЛХ. Ако се потвърди ХФЛХ, приложението на амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се прекрати.

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.

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 ES 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, включително амоксицилин, 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 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 намалено отделяне на урина много рядко е наблюдавана кристалурия (включително остро бъбречно увреждане), главно при парентерално лечение. По време на прилагане 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 ES 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-

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪ

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 ES прах за перорална суспензия съдържа 2,72 mg аспартам (E951) в 1 ml. Аспартамът е източник на фенилаланин. Този лекарствен продукт трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с фенилкетонурия. Липсват както клинични така и неклинични данни за употребата на аспартам при кърмачета под 12-седмична възраст.

Аугментин ES прах за перорална суспензия съдържа малтодекстрин (глюкоза). Пациенти с рядката глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на милилитър, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Перорални антикоагуланти

Перорални антикоагуланти и пеницилинови 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪ

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучвания 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 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 бременност трябва да се избягва, освен ако лекарят прецени, че е абсолютно необходимо.

Кърмене

Двете активни вещества се екскретират в кърмата (не са установени ефектите на клавулановата киселина върху кърмачето). Вследствие на това са възможни диария и гъбична инфекция на лигавиците при кърмачето, което може да наложи преустановяване на кърменето. Трябва да се има предвид възможността за сенсибилизиране. 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 ES, 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 (≥ 1/10)
Чести (≥ 1/100 до < 1/10)
Нечести (≥ 1/1000 до < 1/100)
Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000)
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	
Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза[1]	С неизвестна честота
Ангионевротичен оток[9]	С неизвестна честота
Анафилаксия[9]	С неизвестна честота
Синдром, подобен на серумна болест[9]	С неизвестна честота
Хиперсензитивен васкулит[9]	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Замаяност	Нечести
Главоболие	Нечести
Обратима хиперактивност	С неизвестна честота
Гърчове[1]	С неизвестна честота
Асептичен менингит	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения	
Синдром на Kounis	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	
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[4]	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения	
Повишаване на АсАТ и/или АлАТ[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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP)[1]	С неизвестна честота
Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	С неизвестна честота
Симетричен лекарствен интертригинозен и флексурен екзантем (синдром на павиана) (Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema – SDRIFE)	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)[8]	С неизвестна честота

[1] Вижте точка 4.4
[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.
[3] Включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит (вж. точка 4.4)
[4] 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.
[5] Умерено повишаване на АсАТ и/или АлАТ е установено 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] Вижте точка 4.9
[9] Вижте точки 4.3 и 4.4

<u>Съобщаване на подозирани нежелани реакции</u>

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

<u>Симптоми и признаци на предозиране</u>

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-лактамен антибиотик), който инхибира един или повече ензими (често наричани пеницилинсвързващи протеини, ПСП) в пътя на биосинтезата на бактериалния пептидогликан, който е съществен структурен компонент на бактериалната клетъчна стена. Инхибирането на синтезата 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 на действие на амоксицилин като монотерапия не включва микроорганизми, които произвеждат тези ензими.

Клавулановата киселина е бета-лактам, структурно подобен на 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 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 ПСП, което намалява афинитета на антибактериалния продукт към таргета.

Липса на пермеабилитет на бактериите или механизми на ефлукс помпа могат да причинят или да допринесат за бактериалната резистентност, особено при Грам-отрицателни бактерии.

Гранични стойности (breakpoints) при изпитване за чувствителност

Критерии за интерпретация на МПК (MIC – minimum inhibitory concentration) при изпитване за чувствителност са разработени от Европейския комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни лекарства (EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) за амоксицилин/клавуланова киселина и могат да бъдат намерени на https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx
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 съвет от специалист, 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 *Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителен)$ *Streptococcus pneumoniae*[1] *Streptococcus pyogenes* и други бета-хемолитични стрептококи Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми *Haemophilus influenzae*[2] *Moraxella catarrhalis*
Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми *Klebsiella pneumoniae*
Микроорганизми с вродена резистентност
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми *Legionella pneumophila* Други микроорганизми *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*
$ Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни към амоксицилин/клавуланова киселина. [1] Тази форма на амоксицилин/клавуланова киселина е подходяща за лечение на *Streptococcus pneumoniae*, които са резистентни към пеницилин, само за одобрените показания (вж. точка 4.1). [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 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 средни (± SD) фармакокинетични параметри за Аугментин ES, приложен в доза 45 mg/3,2 mg/kg на всеки 12 часа при педиатрични пациенти.

Лекарствена форма	C_{max} (µg/ml)	T_{max} * (h)	$AUC_{(0-t)}$ (µg.h/ml)	T 1/2 (h)
Аугментин ES в доза 45 mg/kg АМХ и 3,2 mg/kg СА на всеки 12 часа	Амоксицилин			
	15,7 ± 7,7	2,0 (1,0-4,0)	59,8 ± 20,0	1,4 ± 0,35
	Клавуланова киселина			
	1,7 ± 0,9	1,1 (1,0-4,0)	4,0 ± 1,9	1,1 ± 0,29
АМХ – амоксицилин, СА – 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 течност, 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 Аугментин 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 дозата 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 хора на базата на фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за 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 канцерогенност с амоксицилин/клавуланова киселина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Аспартам (E951)
Ксантанова гума
Силициев диоксид
Колоиден безводен силициев диоксид
Натриева карбоксиметилцелулоза
Изкуствен аромат на сметанено-ягодов крем (съдържа малтодекстрин)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Прах за перорална суспензия: 2 години
След приготвяне суспензията трябва да се съхранява при 2 °C – 8 °C (но без да се замразява), не повече от 10 дни.

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. За условията на съхранение на приготвената суспензия вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от прозрачно стъкло, съдържащи прах за приготвяне на 50 ml, 75 ml, 100 ml или 150 ml перорална суспензия, с пластмасова защитена от деца капачка и с отстраняващо се запечатване, покрито с фолио, върху отвора на бутилката. Опаковката може да се доставя с пластмасова мерителна лъжичка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди употреба проверете дали запечатването с фолио върху отвора на бутилката не е нарушено. При приготвяне разклатете бутилката, докато прахът вътре започне да се движи свободно и отстранете запечатването от отвора на бутилката. Прибавете необходимия обем вода (както е посочено по-долу). Затворете бутилката, обърнете я и я разклатете добре.

Друг начин на приготвяне е да напълните бутилката с вода малко под означението върху етикета на бутилката. Затворете бутилката, обърнете я и я разклатете добре. След това допълнете с вода точно до означението. Затворете бутилката, обърнете я и отново я разклатете добре.

Обем на суспензията, посочен върху опаковката (ml)	Обем вода, който да се прибави при приготвяне на суспензията (ml)
50	50
75	70
100	90
150	135

Разклащайте бутилката добре преди изваждането 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 НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20050447

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

Дата на първо разрешаване: 23 август 2005 г.
Дата на последно подновяване: 21 май 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *