

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### AUGMENTIN / АУГМЕНТИН

500mg/125mg филм-обложени таблети

**1. Име на лекот**  
Аугментин 500mg/125mg филм-обложени таблети

**2. Квалитативен и квантитативен состав**

Секоја филм обложена таблета содржи амоксицилин трихидрат (amoxicillin trihydrate), еквивалентен на 500mg амоксицилин, и калиум клавуланат (potassium clavulanate), еквивалентен на 125mg клавуланска киселина.

За целосна листа на ексипиенти, видете го делот 6.1.

**3. Фармацевтска форма**

Филм-обложени таблети

Овална таблета, во бела до валкано бела боја, од едната страна со втисната ознака "AC" и разделна линија. Разделната линија е наменета да го олесни кршењето на таблетата заради полесно голтање, а не за да ја подели таблетата на две еднакви поединечни дози.

**4. Клинички податоци**

**4.1 Терапевтски индикации**

Аугментин е индициран за третман на следниве инфекции кај возрасни и деца (видете го делот 4.2, 4.4, 5.1);

- Акутен бактериски синуситис (адекватно дијагностициран);
- Акутен отитис медиа;
- Акутна егзацербација на хроничен бронхитис (адекватно дијагностициран);
- Вонболнички стекната пневмонија;
- Циститис;
- Пиелонефритис;
- Инфекции на кожа и меки ткива, особено целулитис, каснување од животното, тежок дентален апцес со опсежен целулитис;
- Инфекции на коски и зглобови, особено остеомиелитис.

Посебно внимание треба да се обрати на официјалните упатства (протоколи) за соодветно користење на антибактериски агенси.



## 4.2. Дозирање и начин на употреба

### Дозирање

Дозите се изразени во зависност од содржината на амоксицилин/клавуланска киселина, освен во случаи кога дозите се искажани во рамките на индивидуални компоненти.

При одредување на дозата на Аугментин, која е селектирана за третман на одредена инфекција, исто така треба да се земат во предвид и:

- Очекуваните патогени и нивната очекувана чувствителност на антибактерискиот агенс (видете го делот 4.4);
- Сериозноста и местото на инфекцијата;
- Возраста, телесната тежина, како и бубрежната функција на пациентот, како што е прикажано подолу.

Доколку е неопходно, треба да се земе во предвид и користењето на алтернативни формулации на Аугментин (на пр. оние кои обезбедуваат повисоки дози на амоксицилин и/или различен однос на амоксицилин и клавуланска киселина) (видете го делот 4.4 и 5.1).

За возрасни и деца  $\geq 40$  kg. оваа формулација на Аугментин обезбедува вкупна дневна доза од 1500 mg амоксицилин/375 mg клавуланска киселина, кога се администрира како што е препорачано во продолжение.

За деца  $< 40$  kg, оваа формулација на Аугментин обезбедува максимална дневна доза од 2400 mg амоксицилин/600 mg клавуланска киселина, кога се администрира како што е препорачано во продолжение. Доколку се смета дека има потреба од земање на повисока дневна доза на амоксицилин, се препорачува да се одбере друга формулација на Аугментин, со цел за да се избегне администрација на непотребно високи дози на клавуланска киселина (видете го делот 4.4 и 5.1).

Времетраењето на терапијата треба да се одреди во зависност од одговорот на пациентот на терапијата. Некои инфекции (на пр. остеомиелитис) бараат подолг третман. Третманот не треба да се продолжи повеќе од 14 дена без повторна контрола (видете го делот 4.4, кој се однесува на пролонгирана терапија).

### Возрасни и деца $\geq 40$ kg

- Една таблета 500mg/125 mg, трипати на ден.

### Деца $\leq 40$ kg

20mg/5mg/kg/ден до 60mg/15mg/kg/ден, поделена на три дози.

На деца може да им се препишат Аугментин таблети, суспензии или педијатриски кеси.

Со оглед на тоа што не можат да се делат таблетите Аугментин не треба да им се препишуваат на деца со телесна тежина помала од 25kg.



Во табелата подолу претставена е примената доза (mg/kg телесна тежина) кај деца со тежина од 25 до 40 kg., по употреба на единечна таблета од 500mg/125mg.

Телесна тежина (kg)	40	35	30	25	Препорачана единечна доза (mg/kg телесна тежина) (види погоре)
Амоксицилин (mg/kg телесна тежина) во единечна доза (1 филм-обложена таблета)	12.5	14.3	16.7	20.0	6.67 - 20
Клавуланска киселина (mg/kg телесна тежина) во единечна доза (1 фил-обложена таблета)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.67 - 5

За деца од 6 годишна возраст и помлади, како и за деца со телесна тежина под 25 kg, се препорачува терапија со Аугментин суспензија или педијатриски кесички.

Нема достапни клинички податоци за Аугментин 4:1 формулации во врска со дози повисоки од 40mg/10mg/kg на ден, кај деца под 2 годишна возраст.

#### Повозрасни

Не е потребно прилагодување на дозата.

#### Бубрежно нарушување

Дозното прилагодување се базира на максималната препорачана концентрација на амоксицилин.

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со креатинин клиренс (CrCL) поголем од 30ml/мин.

#### Возрасни и деца $\geq 40$ kg

CrCl: 10-30 ml/мин	500 mg/125 mg двапати на ден
CrCl < 10 ml /мин	500 mg/125 mg еднаш на ден
Хемодијализа	500 mg/125 mg на секои 24 часа, плус 500 mg/125 mg за време на дијализа, доза која треба да се повтори и на крајот од дијализата (затоа што серумските концентрации и на амоксицилин и на клавуланска киселина се намалени)

#### Деца < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/мин	15 mg/3.75 mg/kg два пати на ден ( не повеќе од 500 mg/125 mg двапати на ден)
CrCl < 10 ml /мин	15 mg/3.75 mg/kg даден како единечна дневна доза ( не повеќе од 500 mg/125 mg)



Хемодијализа	15 mg/3.75 mg/kg еднаш на ден. Пред хемодијализа 15 mg/3.75 mg/kg. Со цел да се обезбедат циркулирачките вредности на лекот, потребно е да се даде дополнителна доза од 15 mg/3.75 mg на kg по завршување на хемодијализата.
--------------	---

### Хепатално нарушување

Потребно е претпазливо дозирање и следење на хепаталната функција во редовни временски интервали (видете го делот 4.3 и 4.4).

### **Начин на администрација**

Аугментин е наменет за перорална употреба.

Augmentin треба да се зема со оброкот за да се сведат на минимум потенцијалните гастроинтестинални интолеранции.

Терапијата може да се започне и парентерално, согласно Збирниот извештај за особините на лекот за интравенозна формулација и да се продолжи со перорална формулација.

### **4.3. Контраиндикации**

- Хиперсензитивност на активните супстанции, на било кој пеницилин или било кој од ексибиентите наведени во дел 6.1.
- Претходна историја на сериозни тешки хиперсензитивни реакции кои настапуваат веднаш (на.пр анафилакса) од друг бета-лактамски лек агенси (на.пр. цефалоспорин, карбапенем или монобактам).
- Историја на жолтица/ хепатално нарушување предизвикано од амоксицилин/клавуланска киселина (види дел.4.8).

### **4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања**

Пред да се започне со терапијата со амоксицилин/клавуланска киселина, треба внимателно да се испита евентуално постоење на претходни хиперсензитивни реакции на пеницилини, цефалоспорини или на други бета-лактамски лекови (видете го делот.4.3 и 4.8).

Сериозна и повремено фатална хиперсензитивна реакција (вклучително анафилактоидна реакција и сериозни кожни несакани реакции) била забележана кај пациенти кои земале терапија на база на пеницилин. Овие реакции најчесто се јавуваат кај лица со претходна историја на хиперсензитивност на пеницилин, како и кај atopични индивидуи. Доколку се појави алергиска реакција, терапијата со амоксицилин/клавуланска киселина треба да се прекине и да се замени со соодветна алтернативна терапија.



Во случај кога е докажано дека инфекцијата е предизвикана од микроорганизми кои се чувствителни на амоксицилин, тогаш треба евентуално да се земе во предвид промена на терапијата, од терапија со амоксицилин/клавуланска киселина, во терапија со амоксицилин, во согласност со локалните водичи.

Оваа формулација на Аугментин не е погодна за употреба кога постои висок ризик можните патогени да имаат намалена чувствителност на бета-лактамските антибиотици. Оваа формулација не треба да се користи за третман на *S.pneumoniae* отпорна на пеницилин.

Конвулзии може да се појават кај пациенти кои имаат нарушена бубрежна функција, или кај оние кои примаат високи дози на лекот (видете го делот.4.8).

Амоксицилин/клавуланска киселина треба да се избегнува доколку постои сомневање за инфективна моноклеоза, откако по користењето на амоксицилин се појавил морбилиформен раш.

Истовремено користење на алопуринол за време на третман со амоксицилин, може да ја зголеми веројатноста од појава на кожни алергиски реакции.

Подолготрајно користење на лекот може повремено да резултира со прекумерен раст (намножување) на микроорганизми кои не се чувствителните на овој антибиотик.

При започнување со третманот, појавата од генерализирана еритема со пустула, придружена со температура (треска), може да биде симптом на акутна генерализирана егзантемозна пустулоза (AGEP) (видете го делот 4.8). При појава на таква реакција, потребно е да се прекине третманот со Аугментин, и контраиндицирано е, исто така, секое понатамошното давање на амоксицилин.

Амоксицилин/клавуланската киселина треба да се користи со претпазливост кај пациенти со знаци на хепатално нарушување (видете го делот.4.2, 4.3 и 4.8).

Хепатални несакани ефекти се забележани воглавно кај машки и повозрасни пациенти, и најчесто биле поврзани со подолготрајно користење на лекот. Овие несакани ефекти многу ретко биле забележани кај деца. Кај сите популации, знаците и симптомите вообичаено се појавуваат за време на, или непосредно по третманот, но во некои случаи можно е да не станат очигледни, сè' додека не поминат неколку недели од прекин на терапијата. Овие промени се најчесто реверзибилни. Хепаталните несакани ефекти може да бидат тешки и во екстремно ретки околности, биле пријавени и смртни последици. Тие скоро секогаш се појавувале кај пациенти кои боледувале од сериозни болести или кај пациенти кои истовремено земале лекови за кои е познато дека имаат потенцијал да предизвикаат хепатални несакани ефекти (видете го делот 4.8).

Колитис предизвикан од антибиотици е пријавен кај скоро сите антибиотици вклучително амоксицилин и може да варира во сериозноста од умерен до живото-загрижувачки (видете го делот 4.8). Поради тоа, од големо значење е да се земе во предвид оваа дијагноза кај пациенти кои имаат дијареја за време или непосредно по администрацијата на било кој антибиотик. Доколку дојде до појава на ваков тип на колитис, поврзан со земање на антибиотик, треба веднаш да се прекине третманот со амоксицилин/клавуланска киселина, да се консултира доктор и да се даде соодветна терапија. Антиперисталтичните лекови се контраиндицирани во вакви ситуации.



При пролонгирана терапија, се препорачува периодична контрола на функциите на органските системи, вклучувајќи ја и бубрежната, хепаталната и хематопоезската функција.

Продолжување на протромбинското време ретко е пријавено кај пациенти кои примаат амоксицилин/клавуланска киселина. Од особено значење се редовни соодветни контроли кај пациенти, на кои истовремено им се препишуваат и антикоагуланси. Прилагодување на дозите на оралните антикоагуланси можеби ќе биде неопходно за одржување на посакуваното ниво на антикоагулација (видете го делот 4.5 и 4.8).

Кај пациенти со бубрежно нарушување, дозите треба да се прилагодат соодветно на степенот на нарушувањето (видете го делот 4.2).

Кај пациенти со намалено излучување на урина, многу ретко е забележана појава на кристалурија, првенствено во случаи на парентералната терапија. За да се намали можноста од појава на амоксицилин кристалурија, при употреба на високи дози на амоксицилин, се препорачува да се одржува соодветен однос на внесување на течности и излучување на урина. Кај пациенти со уринарен катетер, потребна е редовна контрола на протокот на катетрите (видете го делот 4.9).

За време на третман со амоксицилин, секогаш при тестирање на присуството на глукоза во урината треба да се користат ензиматски глукозо оксидазни методи, бидејќи не-ензиматските методи може да доведат до лажно позитивни резултати.

Присуството на клавуланска киселина во Аугментин може да доведе до неспецифично врзување на IgG и албуминот со мембраните на еритроцитите, што може да предизвика лажно-позитивен Coombs-ов тест.

Постојат извештаи за позитивни тест резултати при користење на Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA тест кај пациенти кои употребувале амоксицилин/клавуланска киселина и кај кои последователно е докажано дека немаат Aspergillus инфекција. Биле пријавени вкрстени реакции со не-Aspergillus полисахариди и полифуранози со Bio-Rad laboratories Platelia Asperillus EIA тестот. Поради тоа, потребна е внимателна интерпретација, како и потврда со други дијагностички методи, на позитивните тест резултати кај пациенти кои употребуваат амоксицилин/клавуланска киселина.

#### **4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракција**

##### Орални антикоагуланси

Оралните антикоагуланси и пеницилинските антибиотици широко се употребуваат во пракса, без пријава на некои интеракции. Сепак, во литературата постојат случаи на зголемен INR (интернационален нормализиран индекс) кај пациенти кои се на терапија со аценокумарол или варфарин и имаат пролишана терапија со амоксицилин. Доколку е неопходна истовремената употреба на лековите, од особено значење е внимателното следење на протромбинското време или INR (интернационалниот нормализиран индекс), со додавање или прекинување на терапијата со амоксицилин. Исто така, неопходно е и прилагодување на дозата на оралните антикоагуланси (видете го делот 4.4 и 4.8).

##### Метотрексат



Пеницилините може да ја редуцираат екскрецијата на метотрексатот, предизвикувајќи потенцијално зголемување на токсичноста.

#### Пробенецид

Не се препорачува истовремена употреба на пробенецид. Пробенецидот ја намалува реналната тубуларна секреција на амоксицилин. Истовремената употреба на пробенецид може да резултира со зголемени и пролонгирани вредности на амоксицилин во крвта, но не и на квалуланската киселина.

#### Микофенолат мофетил:

Кај пациенти кои примале микофенолат мофетил, регистрирано е намалување на концентрациите на активната микофенолна киселина (МРА) пред администрација на дозата за околу 50%, непосредно по започнувањето на пероралната терапија со амоксицилин плус квалуланска киселина. Промените во нивото пред дозата не ги прикажуваат прецизно промените во вкупната експозиција на МРА. Поради тоа, промените во дозата на микофенолат мофетил вообичаено не се потребни во отсуство на клинички податоци за дисфункција на графтоот. Меѓутоа, потребен е внимателен клинички мониторинг во текот на комбинацијата и кратко време по антибиотскиот третман.

### **4.6. Употреба за време на бременост и доење**

#### Бременост

Студиите кај животни не покажуваат директни или индиректни штетни ефекти поврзани со бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој (видете го делот 5.3). Ограничените податоци за употребата на амоксицилин/квалуланска киселина за време на бременост кај луѓе, не укажуваат на зголемен ризик од конгенитални малформации. Сепак, поединечна студија кај жени со предвремена, прематурна руптура на феталната мембрана покажала дека профилатичното лекување со амоксицилин/квалуланска киселина може да се поврзе со зголемен ризик од некротизирачки ентероколитис кај новороденчињата. Употребата за време на бременост треба да се избегнува, со исклучок доколку докторот не процени дека е неопходно.

#### Доење

Двете супстанции се излучуваат во мајчиното млеко (не се познати ефектите на квалуланска киселина кај доенчето). Последователно, можна е појава на дијареа и габични инфекции на мукозната мембрана кај доенчето, поради што е потребно да се прекине доењето. Треба да се земе во предвид можноста од сензибилизација. Амоксицилин/квалуланска киселина може да се употребува за време на доење единствено после проценка на потенцијалната корист во однос на ризикот, од страна на лекар.

### **4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини**

Нема податоци за влијанието врз способноста за возење или ракување со машини. Сепак, можна е појава на одредени несакани дејства (на.пр. алергиски реакции,



вртоглавица, конвулзии), кои може да влијаат врз способноста за возење и користење на машини (видете го делот 4.8).

#### 4.8 Несакани дејства

Најчестите пријавени несакани дејства се дијареа, гадење и повраќање. Несаканите дејства потекнуваат од клиничките студии и пост-маркетиншкото искуство со Аугментин, и се класифицирани по органски системи, според MeDRA класификација, како што е претставено подолу:

Според честотата на појавување, несаканите дејства се класифицирани како:

Многу чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Помалку чести (помалку вообичаени) ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ )

Ретки ( $\geq 1/10.000$  до  $< 1/1.000$ )

Многу ретки ( $< 1/10.000$ )

Непознати (честотата не може да се одреди од расположливите податоци)

<b>Инфекции и инфестации</b>	
Мукокутана кандидијаза	Чести
Намножување на нечувствителни микроорганизми	Непознато
<b>Нарушување на крвта и лимфниот систем</b>	
Реверзибилна леукопенија (вклучувајќи неутропенија)	Ретки
Тромбоцитопенија	Ретки
Реверзибилна агранулоцитоза	Непознато
Хемолитичка анемија	Непознато
Продолжено време на крварење и протромбинско време <sup>1</sup>	Непознато
<b>Нарушувања на имунолошкиот систем<sup>10</sup></b>	
Ангионевротски едем	Непознато
Анафилакса	Непознато
Синдром сличен на серумска болест	Непознато
Хиперсензитивен васкулитис	Непознато
<b>Нарушувања на нервниот систем</b>	
Вртоглавица	Помалку често
Главоболка	Помалку често
Реверзибилна хиперактивност	Непознато
Конвулзии <sup>2</sup>	Непознато
<b>Гастроинтестинални нарушувања</b>	
Дијареја	Многу чести
Гадење <sup>3</sup>	Чести
Повраќање	Чести
Индигестија	Помалку често
Колитис поврзан со употреба на антибиотици <sup>4</sup>	Непознато
Црн влакнест јазик	Непознато
<b>Хепатобилијарни нарушувања</b>	
Зголемени вредност на AST и/или ALT <sup>5</sup>	Помалку често



Хепатитис <sup>6</sup>	Непознато
Холестатска жолтица <sup>6</sup>	Непознато
<b>Нарушување на кожата и поткожното ткиво<sup>7</sup></b>	
Кожен исип	Помалку често
Пруритус	Помалку често
Уртикарија	Помалку често
Еритема мултиформе	Ретко
Stevens-Johnson-ов синдром	Непознато
Токсично епидермална некролиза	Непознато
Булозен ексфолиативен дерматитис	Непознато
Акутна генерализирна егзентематозна пустулоза(AGEP) <sup>9</sup>	Непознато
<b>Реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)</b>	Непознато
<b>Ренални и уринарни пореметувања</b>	
Интерстицијален нефритис	Непознато
Кристалурија <sup>8</sup>	Непознато

<sup>1</sup> Видете го делот 4.4

<sup>2</sup> Видете го делот 4.4

<sup>3</sup> Гадењето е многу почесто поврзано со употреба на повисоки орални дози. Доколку гастроинтестиналните реакции се евидентни, тие може да се намалат со употреба на амоксицилин клавуланска киселина со оброкот.

<sup>4</sup> Вклучувајќи и псевдомембранозен колитис и хеморагичен колитис (Видете го делот 4.4)

<sup>5</sup> Умерено зголемување на AST и/или ALT било забележано кај пациенти третирани со бета-лактамска класа на антибиотици, но значителноста на овие резултати е непозната.

<sup>6</sup> Овие несакани дејства се поврзани со употреба на други пеницилини и цефалоспорини (Видете го делот 4.4)

<sup>7</sup> Доколку се појават реакции на хиперсензитивен дерматитис, третманот треба да се прекине (Видете го делот 4.4).

<sup>8</sup> Видете го делот 4.9

<sup>9</sup> Видете го делот 4.3

<sup>10</sup> Видете го делот 4.3 и 4.4

## Пријавување на несакани дејства

Од особена важност е пријавување на несакани дејства по одобрување на лекот. Тоа овозможува континуирано следење на балансот помеѓу користа и ризикот од медицинскиот производ. Здравствените работници треба да го пријават секое несакано дејство преку националниот систем за пријавување.

"Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>."

## 4.9 Предозирање

Симптоми и знаци на предозирање



Можна е појава на гастроинтестиналните симптоми и нарушување на балансот на течностите и електролитите. Забележана е појава на кристалурија од амоксицилин, која, во одредени случаи, може да доведе до ренална инсуфициенција (видете го делот 4.4).

Конвулзии може да се појават кај пациенти со нарушена ренална функција или кај оние што употребуваат високи дози.

Забележано е дека амоксицилин може да предизвика преципитати во уринарните катетри, особено по интравенска администрација на високи дози. Потребна е редовна контрола на протокот на уринарните катетри (видете го делот 4.4).

### Третман на интоксикација

Гастроинтестинални симптоми може да се третираат симптоматски, со набљудување на вода/електролитниот баланс.

Амоксицилин/клавуланска киселина може да се отстрани од циркулацијата со хемодијализа.

## **5. Фармаколошки карактеристики**

### **5.1 Фармакодинамски карактеристики**

Фармакотерапевтска група: Комбинација од пеницилин, вклучувајќи бета-лактамски инхибитори; АТС код: J01CR02

#### Начин на делување

Амоксицилин е семисинтетски пеницилин (бета-лактамски антибиотик) кој инхибира еден или повеќе ензими (честопати наречени пеницилин-врзувачки протеини, PBP) во биосинтетскиот пат на бактерискиот пептидогликан, кој е интегрална структурна компонента на бактерискиот клеточен ѕид. Инхибиција на синтезата на пептидогликани води до ослабнување на клеточниот ѕид, што вообичаено е проследено со клеточна лиза и смрт.

Амоксицилин е чувствителен на деградација од страна на бета-лактамази, произведени од резистентни бактерии и поради тоа, спектрумот на активност на самиот амоксицилин не ги вклучува микроорганизмите кои ги создаваат овие ензими.

Клавуланската киселина е бета-лактам, структурно сличен со пеницилините. Таа инактивира одредени бета-лактамаза ензими и со тоа спречува инактивација на амоксицилинот. Клавуланската киселина сама по себе не покажува клинички корисен антибактериски ефект.

#### Фармакокинетска/Фармакодинамска (ПК.ПД) поврзаност

Времето над минималната инхибиторна концентрација ( $T > MIC$ ) се смета за главен фактор за ефикасноста на амоксицилин.

## Механизми на резистентност

Постојат два главни механизми на резистентност на амоксицилин/клавуланска киселина, а тоа се:

- Инактивација од страна на оние бета-лактамази кои сами по себе не се инхибирани од страна на клавуланската киселина, вклучувајќи класа В, С и D.
- Видоизменување на пеницилин-врзувачките протеини (PBPs), што го редуцира афинитетот на антибактерискиот агенс за целта.

Непропустливоста на бактериите или на механизмите на пумпата за истекување може да предизвика или да придонесе за бактериска резистентност, посебно кај Грам негативните бактерии.

## Гранични вредности

Според Европскиот Комитет за Испитување на Антимикробната Осетливост (EUCAST), граничните вредности на MIC за амоксицилин/клавуланска киселина се следниве:

Микроорганизми	"Breakpoints" Просечни (гранични) точки на осетливост ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Осетливи	Умерено осетливи	Резистентни
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$>1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$>1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$>2$
Коагулаза негативни <i>Staphylococci</i> <sup>2</sup>	$\leq 0,25$		$>0,25$
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$>8$
<i>Streptococcus</i> A,B,C, G <sup>5</sup>	$\leq 0,25$	-	$>0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	$\leq 0,5$	1-2	$>2$
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,4</sup>	-	-	$>8$
Грам-негативни анаероби <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$>8$
Грам-позитивни анаероби <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$>8$
Просечни (гранични) вредности кои не се поврзани со одредени видови <sup>1</sup>	$\leq 2$	4-8	$>8$

<sup>1</sup> Пријавените вредности се концентрации на амоксицилин. За цели кога се тестира чувствителноста, концентрациите на клавуланска киселина се фиксирани на 2 mg/l.  
<sup>2</sup> Пријавените вредности се концентрации на оксацилин.  
<sup>3</sup> Граничните вредности во табелата се базирани на граничните вредности на ампицилин.  
<sup>4</sup> Граничните вредности на резистентност од  $R > 8\text{mg/l}$  обезбедуваат дека сите изолати со механизми на резистентност се пријавени како резистентни.  
<sup>5</sup> Граничните вредности во табелата се базирани на граничните вредности на бензилпеницилин "Breakpoints"

Преваленцата на резистентност за селектирани видови може да варира географски и временски, и поради тоа, од особено значење е достапност на локални информации за резистентност, особено кога се третираат сериозни инфекции. По потреба, треба да се побара совет од експерт во случаи кога локалната преваленца на резистентност е таква што ја доведува во прашање корисноста од лекот дури и кај незначителни типови на инфекции.

<p><u>Вообичаено осетливи видови</u></p> <p><u>Аеробно Грам-позитивни микроорганизми</u>  <i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Gardnerella vaginalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин -чувствителна) <sup>£</sup>          Коагулаза негативни стафилококи (метицилин -чувствителна)  <i>Streptococcus agalactiae</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> и други бета-хемолитички <i>streptococci</i>  <i>Streptococcus viridans</i> група</p> <p><u>Аеробно Грам-негативни микроорганизми</u>  <i>Capnocytophaga spp.</i>  <i>Eikenella corrodens</i>  <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Анаеробни микроорганизми</u>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Prevotella spp.</i></p>
<p><u>Видови за кои здобиената резистентност може да претставува проблем</u></p> <p><u>Аеробно Грам-позитивни микроорганизми</u>  <i>Enterococcus faecium</i> \$</p> <p><u>Аеробно Грам-негативни микроорганизми</u>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Суштински резистентни организми</u></p> <p><u>Аеробно грам-негативни микроорганизми</u>  <i>Acinetobacter sp.</i>  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter sp.</i>  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Providencia spp.</i>  <i>Pseudomonas sp.</i></p>



*Serratia sp.*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

Останати микроорганизми  
*Clamydophilia pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Coxiella burnetti*  
*Mycoplasma pneumoniae*

§ Природна интермедијарна осетливост во отсуство на стекнат механизам на резистентност.

<sup>£</sup> Сите метицилин резистентни стафилококи се резистентни на амоксицилин/клавуланска киселина.

<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae* кои се резистентни на пеницилин, не треба да бидат третирани со оваа формулација на амоксицилин/клавуланска киселина (видете го делот 4.2 и 4.4).

<sup>2</sup> Соеви со намалена осетливост се пријавени во некои земји на ЕУ, со фреквенција повисока од 10 %.

## 5.2. Фармакокинетски карактеристики

### Апсорпција

Амоксицилин и клавуланската киселина, целосно се растворуваат во воден раствор при физиолошки рН. Двете компоненти брзо и добро се апсорбираат по орален пат на администрација. По перорална администрација, амоксицилин и клавуланската киселина имаат приближно 70% биорасположливост. Плазма профилот на двете компоненти е сличен, и времето на достигнување на највисок степен на концентрација во плазмата ( $T_{max}$ ) за двете компоненти е приближно еден час.

Фармакокинетските резултати за студија, во кои амоксицилин/клавуланската киселина (500 mg/125 mg таблети дадени три пати на ден) била администрирана во состојба на гладување кај групи на здрави волонтери, се прикажани подолу.

Средни ( $\pm$ СД) фармакокинетски параметри					
Администрирана активна супстанца	Доза (mg)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	$T_{max}^*$ (h)	AUC <sub>(0-24h)</sub> ( $\mu$ g.h/ml)	T 1/2 (h)
Амоксицилин					
AMX/CA 500mg/125mg	500	7.19 $\pm$ 2.26	1.50 (1.0-2.5)	53.5 $\pm$ 8.87	1.15 $\pm$ 0.20
Клавуланска киселина					
AMX/CA 500mg/125mg	125	2.40 $\pm$ 0.83	1.50 (1.0-2.0)	15.72 $\pm$ 3.86	0.98 $\pm$ 0.12
AMX-амоксицилин, СА-клавуланска киселина					
*Медиана (ранг)					



Серумските концентрации на амоксицилин и клавуланска киселина, добиени со амоксицилин/клавуланска киселина, се слични на оние кои се создаваат со оралната администрација на еквивалентни дози само на амоксицилин или клавуланска киселина.

### **Дистрибуција**

Околу 25% од вкупната клавуланска киселина во плазмата и 18% од вкупниот амоксицилин во плазмата се врзуваат за протеини. Пресметаниот волумен на дистрибуција е околу 0,3-0,4 l/kg за амоксицилин и околу 0,21 l/kg за клавуланска киселина.

По интравенозна администрација, двете компоненти амоксицилин и клавуланска киселина се пронајдени во жолчното кесе, абдоминалното ткиво, кожата, масното ткиво, мускулното ткиво, синовијалната и перитонеалната течност, жолчката и гнојот. Амоксицилин не се дистрибуира адекватно во цереброспиналната течност.

Студиите со животни не произнесуваат докази за значително задржување на компонентите на лекот во ткивата. Амоксицилин, како и повеќето пеницилини, може да се детектира во мајчиното млеко. Одредени количини на трагови од клавуланска киселина може исто така да се детектираат во мајчиното млеко (видете го делот.4.6).

Утврдено е дека и амоксицилин и клавуланска киселина минуваат низ плацентарната бариера (види дел 4.6).

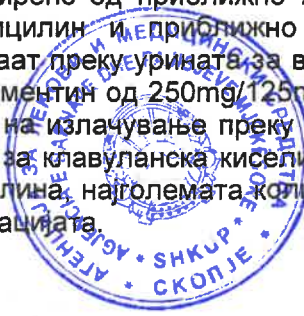
### **Биотрансформација**

Амоксицилин делумно се излучува во урината како неактивна пеницилоична киселина, во количини еквивалентни на 10 до 25% од иницијалната доза. Клавуланската киселина екстензивно се метаболизира и се елиминира преку урината и фецесот, како и преку воздухот кој се издишува.

### **Елиминација**

Главниот начин на елиминација на амоксицилинот е преку бубрезите, додека, пак, клавуланската киселина се елиминира и преку ренални и преку не-ренални механизми.

Амоксицилин/клавуланската киселина има среден полу-живот на елиминација од приближно еден час, како и среден тотален клиренс од приближно 25 л/ч кај здрави субјекти. Приближно 60 до 70 % од амоксицилинот и приближно 40 до 65% од клавуланската киселина непроменети се излучуваат преку урината за време на првите 6 часа по администрација на единечни таблети Аугментин од 250mg/125mg или 500mg/125 mg. Различни студии покажуваат дека степенот на излучување преку урината изнесува помеѓу 50-85% за амоксицилин и помеѓу 27-60% за клавуланска киселина, во период од 24 часа. Што се однесува до клавуланската киселина, најголемата количина од лекот се излучува за време на првите 2 часа по администрацијата.



Истовременото користење на пробенецид го одложува излучувањето на амоксицилин, но не го одложува реналното излучување на клавуланска киселина (види дел 4.5).

### Возраст

Полу-животот на елиминација на амоксицилин е сличен кај деца на возраст од околу 3 месеци, па се' до 2 годишна возраст и поголеми деца, како и кај возрасни. За многу мали деца (вклучувајќи предвремено родени) во првите недели од животот интервалот на администрација не треба да ја надмине администрацијата од два пати на ден заради незрелоста на реналните патишта за елиминација. Со оглед на тоа што се смета дека повозрасните пациенти имаат намалена ренална функција, селекцијата на дозите треба да се извршува со особено внимание, а од голема важност е и редовната контрола и следење на бубрежната функција.

### Пол

По перорална администрација на амоксицилин/клавуланска киселина кај здрави мажи и жени, полот нема значително влијание на фармакокинетиката, ниту на амоксицилин, ниту на клавуланската киселина.

### Бубрежно оштетување

Тоталниот серумски клиренс на амоксицилин/клавуланска киселина се намалува пропорционално со намалување на бубрежната функција. Намалувањето на клиренсот на лекот е повеќе изразен за амоксицилин отколку за клавуланска киселина, затоа што по бубрежен пат се излучува повисока количина на амоксицилин. Поради тоа, при бубрежни оштетување, треба да се прилагодуваат дозите, со цел да се намали прекумерната акумулација на амоксицилин, додека во исто време вредностите на клавуланска киселина треба да се одржуваат на адекватно ниво (видете го делот 4.2).

### Хепатално оштетување

Кај пациенти со хепатално оштетување дозите треба внимателно да се одредат и да се мониторира хепаталната функција во редовни временски интервали.

## **5.3 Предклинички податоци за безбедноста**

Не-клиничките податоци не укажуваат на посебен ризик од примена на лекот кај луѓе, врз основа на студии за испитување на безбедносната фармакологија, генотоксичност и токсичност за репродукција.

Студиите за тоскичност по повеќекратна апликација со амоксицилин/клавуланска киселина, извршени кај кучиња, укажуваат на појава на желудочна надразнетост, повраќање и дисколорација на јазикот.

Не се спроведени студии за карциногеност на амоксицилин клавуланска киселина.

## **6. Фармацевтски податоци**

### **6.1. Листа на ексипиенси**



## **Аугментин 500/125 мг филм обложени таблети**

### *Јадро на таблетата:*

Магнезиум стеарат, натриум скроб гликолат Тип А, колоидна анхидрозна силика, микрокристална целулоза,

### Филм-облога на таблетата:

титаниум диоксид (Е171), хипромелоза, макрогол (4000, 6000) и силиконско масло (диметикон).

### **6.2. Инкомпатибилност**

Не е позната

### **6.3. Рок на употреба,**

2 години во ладно формиран алуминиумски блистер (CFB) и 3 години во блистер спакуван во алуминиумска вреќичка.

Таблетите во десикантната алуминиумската вреќичка треба да се искористат во рок од 30 дена по отворањето.

### **6.4. Специјални мерки на чување**

Да се чува во оригиналното пакување, за да се заштити од влага.

Да не се чува над 25°C.

### **6.5. Пакување - природа и содржина на пакувањето**

PVC/Алуминиум/Полиамид ламинат со алуминиумска фолија, уште познат како ладно формиран алуминиумски блистер (CFB), кој содржи 2, 4, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 100 или 500 таблети.

Алуминиумски PVC/PVdC блистер во алуминиумска ламинирана фолија која содржи кеса десикантни вреќичка, уште познато како десикатно пакување (DPP), кое содржи 14, 20 или 21 таблети.

Сите пакувања може да не се достапни на пазарот (маркетингани).

### **6.6. Упатство за употреба, ракување и отстранување**

Нема посебни насоки.



**7. Податоци за носителот на решението за промет**

Европа Лек Фарма ДООЕЛ  
Ул. Јадранска Магистрала бр. 31 1000 Скопје  
Република Северна Македонија

**8. Број на решение за ставање во промет**

**9. Датум на ревизија на текстот**  
Јули 2021



