

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. Име на лекот

Augmentin/Аугментин 125mg/31.25mg/5ml, прашок за перорална суспензија.

Augmentin/Аугментин 250mg/62.5 mg/5ml, прашок за перорална суспензија.

2. Квалитативен и квантитативен состав

Augmentin/Аугментин 125mg/31.25mg/5ml

По реконституција, секој ml од пероралната суспензија содржи амоксицилин трихидрат еквивалентен на 25mg амоксицилин и калиум клавуланат еквивалентен на 6,25mg клавулонска киселина.

Ексципиенси со познат ефект:

Содржи 2,5mg аспартам (E951) на ml

Содржи малтодекстрин (глиукоза)

Augmentin/Аугментин 250mg/62.5 mg/5ml

По реконституција, секој ml од пероралната суспензија содржи амоксицилин трихидрат, еквивалентен на 50mg амоксицилин и калиум клавуланат еквивалентен на 12,5mg клавуланска киселина.

Ексципиенси со познат ефект:

Содржи 2,5mg аспартам (E951) на ml

Содржи малтодекстрин (глукоза)

За целосна листа на екципиенси, види дел 6.1.

3. Фармацевтска форма

Прашок за перорална суспензија.

Прашок со крем боја

4. Клинички податоци

4.1. Терапевтски индикации

Аугментин е индициран за третман на следниве инфекции кај возрасни и деца (види дел 4.2, 4.4, 5.1);

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



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

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозите се изразени во зависност содржината на амоксицилин/клавуланска киселина со исклучок кога дозите се искажани во рамките на индивидуалните компоненти.

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

- очекуваниот патоген и неговата очекувана чувствителност на антибактерискиот лек (види дел 4.4)
- тежината и местото на инфекција
- возраста, тежината и реналната функција на пациентот како што е прикажано подолу

Користењето на алтернативни формулации на Аугментин (на пр. тие кои обезбедуваат повисоки дози на амоксицилин и/или различен однос на амоксицилин и клавуланска киселина) треба да се земат во предвид доколку е неопходно (види дел 4.4 и 5.1).

За возрасни и деца $\geq 40\text{kg}$, оваа формулација на Аугментин обезбедува дневна доза од 1500mg амоксицилин/ 375mg клавуланска киселина, кога е дозирано како што е препорачано подолу.

За деца $< 40\text{kg}$, оваа формулација на Аугментин обезбедува максимална дневна доза од 2400mg амоксицилин/ 600mg клавуланска киселина, кога е администрирано како што е препорачано подолу. Доколку се смета дека е неопходно повисока доза на амоксицилин, се препорачува да се одбере друга формулација на Аугментин за да се избегне администрација на непотребно високи дози на клавуланска киселина (види дел 4.4 и 5.1).

Времетраењето на терапијата треба да се одреди према одговорот на пациентот на терапијата. Некои инфекции (на пр. остеомиелитис) имаат потреба од подолг третман. Третманот не треба да се продолжи повеќе од 14 дена без проверка (види дел 4.4 кој се однесува на пролонгирана терапија).

Возрасни и деца $\geq 40\text{kg}$

- Доза $500\text{mg}/125\text{mg}$ - трипати на ден.

Деца $< 40\text{kg}$

$20\text{mg}/5\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$ до $60\text{mg}/15\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$, поделен на три дози

Децата може да се третираат со Аугментин таблетите, суспензиите или педијатриските кеси. Деца на возраст од 6 години и помали препорачливо е да бидат третирани со Аугментин суспензија или педијатриски кесички.

Не постојат клинички податоци за Аугментин 4:1 формулации повисоки од $40\text{mg}/10\text{mg}/\text{kg}$ на ден кај деца под 2 годишна возраст.



Повозрасни

Не е потребно прилагодување на дозата.

Ренална инсуфициенција

Дозното прилагодување е базирано на максималната препорачана вредност на амоксицилин.

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

Возрасни и деца $\geq 40\text{kg}$

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg двапати на ден
CrCl < 10 ml/min	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, да се повторат на крајот од дијализата (затоа што серумските концентрации на амоксицилин и на клавуланска киселина се намалени)

Деца < 40kg

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3.75 mg/kg двапати на ден (максимум 500 mg/125 mg двапати на ден).
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3.75 mg/kg како единечна дневна доза (максимум 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 врати циркулирачките вредности на лекот, 15 mg/3.75 mg на kg треба да се администрираат по хемодијализата.

Хепатална инсуфициенција

Дозирајте со внимание и следете ја хепаталната функција во редовни интервали (види дел 4.3 и 4.4).

Начин на администрација

Аугментин е за перорална употреба.

За да се минимизираат потенцијалните гастроинтестинални intolerанции Augmentin треба да се администрира со оброкот.

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



Протресете го прашокот, додадете вода како што е препорачано, превртете и протресете. Пред секое дозирање да се протресе шишето (види секција 6.6).
За инструкции за реконституција на лекот пред употреба, погледајте во дел 6.6

4.3. Контраиндикации

Хиперсензитивност на активните супстанции, на било кој пеницилин или било кој од ексципиентите набројани во делот 6.1.

Историја на тешки хиперсензитивни реакции кои настапуваат веднаш (на пр. анафилакса) од друг бета-лактамски лек (на пр. цефалоспорин, карбапенем или монобактам).

Историја на жолтица/хепатално нарушување предизвикано од амоксицилин/клавуланска киселина (види дел.4.8).

4.4. Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Пред иницирање на терапијата со амоксицилин/клавуланска киселина, треба внимателно да се испита за претходни хиперсензитивни реакции на пеницилин, цефалоспорини или на други бета-лактамски лекови (види дел 4.3 и 4.8).

Сериозна и повремено фатална хиперсензитивна реакција (вклучително анафилактоидна реакција и сериозни кожни несакани реакции) била пријавена кај пациенти на пеницилинска терапија. Овие реакции поверојатни се кај лица со историја на пеницилинска хиперсензитивност и кај атопични индивидуи. Доколку се појави алергиска реакција, терапијата со амоксицилин/клавуланска киселина треба да се прекине и да се даде соодветна алтернативна терапија.

Во случај да е докажано дека инфекцијата е предизвикана од амоксицилин чувствителни организми тогаш треба да се внимава дали да се промени терапијата од амоксицилин/клавуланска киселина во амоксицилин во согласност со локалните водичи.

Оваа формулација на Аугментин не е погодна да се користи кога постои висок ризик можните патогени имаат развиено резистенција на бета лактамски лекови, која не е посредувана од бета-лактамази чувствителни на инхибиција од страна на клавуланската киселина. Оваа формулација не треба да се користи за третмен на пеницилин резистентни *S.pneumoniae*.

Конвулзии може да се појават кај пациенти кои имаат нарушена ренална функција или кај тие кои примаат високи дози (види дел.4.8).

Амоксицилин/клавуланска киселина треба да се избегнува доколку постои сомневање за инфективна моноклеоза бидејќи е мошна појава на морбилиформен раш при оваа состојба, по користењето на амоксицилин.

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

Пролонгирано користење може да резултира повремено со намножување на нечувствителните организми.



При иницирање на третманот, појавата од генерализирана еритема со пустула, придружена со температура (треска), може да биде симптом на акутна генерализирана егзантема пустулозис (AGEP) (види дел 4.8). Потребно е да се прекине терапијата со Аугментин при појава на таква реакција и контраиндицирана е понатамошна администрација на амоксицилин.

Амоксицилин/клавуланската киселина треба да се користи со внимание кај пациенти со доказ за хепатално нарушување (види дел.4.2, 4.3 и 4.8).

Хепатални несакани ефекти се забележани предоминантно кај мажи и повозрасни пациенти и најчесто биле поврзани со пролонгиран третман. Овие несакани ефекти многу ретко биле забележани кај деца. Кај сите популации, знаци и симптоми вообичаено се појавуваат за време или непосредно по третманот, но во некои случаи не стануваат видливи сè додека не поминат неколку недели од прекин на терапијата. Овие промени се вообичаено реверзибилни. Хепаталните несаканите ефекти може да бидат тешки и во екстремно ретки околности, биле пријавени и смртни исходи. Тие скоро секогаш се појавувале кај пациенти кои боледувале од сериозни болести или земале конкомитантни лекарства за кои се знае дека имаат потенцијал да предизвикат хепатални несакани ефекти (види секција 4.8).

Колитис предизвикан од антибиотици е пријавен скоро од сите антибиотски лекови, вклучително амоксицилин и може според тежина да биде од лесен до живото-загрозувачки (види дел 4.8). Затоа треба во предвид да се земе дијагнозата кај пациенти кои имаат дијареа за време или непосредно по администрацијата на било кој антибиотик. Доколку се појави колитис асоциран од антибиотик, амоксицилин-клавуланската киселина треба веднаш да се прекине и да се консултира доктор за да се иницира соодветна терапија. Антиперисталтични лекарства се контраиндицирани во вакви ситуации.

Периодична проценка на функциите на органските системи, вклучувајќи ренална, хепатална и хематопоезиска функција е препорачлива за време на пролонгирана терапија.

Продолжување на протромбинското време е пријавено ретко кај пациенти кои примаат амоксицилин/клавуланска киселина. Соодветно мониторирање треба да се превземе кога антикоагуланти се пропишуваат истовремено. Подесување на дозите на оралните антикоагуланти можеби ќе биде неопходно за одржување на посакуваното ниво на антикоагулација (види дел 4.5 и 4.8).

Кај пациенти со ренална инсуфициенција, дозите треба да се подесат според степенот на оштетување (види дел.4.2).

Кај пациенти со редуциран излез на урина, многу ретко е забележана кристалурија, предоминантно со парентералната терапија. За време на администрацијата на високи дози на амоксицилин, се препорачува да се одржи адекватен внес на течности и излез на урина за да се намали можноста од евентуална амоксицилинска кристалурија. Кај пациенти со катетер на бешика, треба да следи редовна проверка на протоколот (види дел 4.9).

За време на третман со амоксицилин, ензимските методи со оксидаза на глукозата треба да се искористат секогаш кога се тестира присуството на глукоза во урината, бидејќи лажно позитивни резултати може да се појават со не-ензимски методи.

Присуството на клавуланска киселина во Аугментин може да предизвика не-специфично врзување на IgG и албуминот од мембраните на еритроцитите и да предизвика лажно позитивен Coombs-ов тест.

Постојат пријавени случаеви на позитивен тест при користење на Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA тест кај пациенти кои примаат амоксицилин/клавуланска киселина и кај кои последователно било откриено дека биле без Aspergillus инфекција. Вкрстени реакции биле пријавени со не-Aspergillus полисахариди и полифуранози со Bio-Rad laboratories Platelia Asperillus EIA тест. Затоа, резултати со позитивен тест кај пациенти кои примаат амоксицилин/клавуланска киселина треба да се интерпретираат со внимание и да се потврди со други дијагностички методи.

Аугментин 125 mg/31.25mg/5ml, прашок за перорална суспензија содржи 2.5 mg аспартам (E951) по ml, со потекло од фенилаланин. Овој лек треба да се користи со внимание кај пациенти со фенилкетонурија.

Аугментин 250mg/62.5 mg/5ml, прашок за перорална суспензија содржи 2.5 mg аспартам (E951) по ml, со потекло од фенилаланин. Овој лек треба да се користи со внимание кај пациенти со фенилкетонурија.

Овој лек содржи малтодекстрин (глюкоза). Пациентите со ретка глюкоза-галактоза малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Орални антикоагуланти

Орални антикоагуланти и пеницилинските антибиотици се широко користени во пракса без пријавени интеракции. Сепак, во литературата постојат случаеви на покачен интернационален нормализиран индекс (однос) кај пациенти третирани со аценокумарол или варфарин и пропишана терапија со амоксицилин. Доколку е неопходна коадминистрација, протромбинското време или интернационалниот нормализиран индекс (однос) треба внимателно да се мониторира со додавање или прекинување на амоксицилин. Сепак, подесување на дозата на оралните антикоагуланти може да е неопходно (види дел 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Пеницилините може да ја намалат екскрецијата на метотрексат, предизвикувајќи потенцијално покачување на токсичноста.

Пробенецид

Истовремено користење на пробенецид не е препорачливо. Пробенецид ја намалува реналната тубуларна секреција на амоксицилин. Истовремено користење на пробенецид може да резултира со покачени и пролонгирани вредности во крвта на амоксицилин, но не и на клавуланската киселина.

Микофенолат мофетил

Кај пациенти кои примаат микофенолат мофетил и истовремено користат перорален амоксицилин со клавуланска киселина, забележана е редукција на пред-дозните концентрации на активниот метаболит микофенолна киселина (MPA) на приближно 50%.

Промената на пред-дозните вредности можеби соодветно не ја претставуваат промената на целокупното изложување на МРА. Затоа, промена во дозата на микофенолат мофетил вообичаено не би требало да е потребно во отсуство на клинички доказ за дисфункција на графт. Сепак, неопходно е постојано клиничко мониторирање за време на давањето на комбинацијата на лековите и кратко време по антибиотскиот третман.

4.6. Фертилитет, бременост и лактација

Бременост

Студии со животни не индицираат на директни или индиректни штетни ефекти поврзани со бременост, ембрионален/фетален развој, породување или постнатален развој (види дел 5.3). Ограничени податоци за користење на амоксицилин/клавуланска киселина за време на бременост кај луѓе не индицира зголемен ризик од конгенитални малформации. Во единечна студија кај жени со предвремена, незрела руптура на феталната мембрана било пријавено дека профилактички третман со амоксицилин/клавуланска киселина може да е асоцирано со покачување на ризикот од некротизирачки ентероколитис кај неонатуси. Користењето треба да се избегнува за време на бременост, со исклучок доколку докторот не процени дека е неопходно.

Доење

Двете супстанции се излучуваат во хуманото млеко (не се познати ефектите на клавуланска киселина кај доенчето). Последователно, дијареа и габични инфекции на мукузната мембрана се можни кај доенчето, така што можеда биде потребно да се прекине со доењето.

Треба да се земе во предвид можноста од сензибилизација и амоксицилин//клавуланска киселина треба единствено да се искористи за време на доење по проценка на односот корист/ризик од страна на докторот.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Не се изведени студии за проценка на способноста за возење или ракување со машини. Сепак, несакани ефекти може да се појават (на.пр. алергиски реакции, вртоглавица, конвулзии) кои може да влијаат врз способноста за возење и користење на машини (види дел 4.8).

4.8 Несакани дејства

Најчестите пријавени несакани ефекти се дијареа, гадење и повраќање. Несаканите ефекти излезени од клиничките студии и постмаркетиншкото испитување со Аугментин сортирани по MedDRA System Organ Class се наведени подолу.

Следниве терминологи се користени за да се класифицира честотата на несаканите ефекти;

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

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

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



Многу ретки (< 1/10.000)

Непознато (не може да се процени од расположливите податоци)

Инфекции и инфестации	
Мукокутана кандидијаза	Чести
Намножување на не-чувствителни организми	непознато
Пореметување во крвта и лимфниот систем	
Реверзибилна леукопенија (вклучувајќи неутропенија)	Ретки
Тромбоцитопенија	Ретки
Реверзибилна агранулоцитоза	Непознато
Хемолитичка анемија	Непознато
Продолжено време на крварење и протромбинско време ¹	Непознато
Пореметувања во имуниот систем¹⁰	
Ангионеуротски едем	Непознато
Анафилакса	Непознато
Синдром сличен на серумска болест	Непознато
Хиперсензитивен васкулитис	Непознато
Пореметувања во нервен систем	
Вртоглавица	Помалку често
Главоболка	Помалку често
Реверзибилна хиперактивност	Непознато
Конвулзии ²	Непознато
Асептичен менингитис	Непознато
Гастроинтестинални нарушувања	
Дијареа	Чести
Гадење ³	Чести
Повраќање	Чести
Индигестија	Помалку често
Колитис асоциран со антибиотици ⁴	Непознато
Црн влакнест јазик	Непознато
Дисколорација на заби ¹¹	Непознато
Хепатобилијарни пореметувања	
Покачени вредност на AST и/или ALT ⁵	Помалку често
Хепатитис ⁶	Непознато
Холестатска жолтица ⁶	Непознато
Пореметувања во кожа и поткожно ткиво⁷	
Раш по кожа	Помалку често
Пруритус	Помалку често
Уртикарија	Помалку често
Еритема мултиформе	Ретко
Stevens-Johnson syndrom	Непознато
Токсично епидермална некролиза	Непознато
Булозен ексфолиативен дерматитис	Непознато
Акутен генерализиран exanthemous pustulosis (AGEP) ⁹	Непознато



Реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми	Непознато
Ренални и уринарни пореметувања	
Интерстицијален нефритис	Непознато
Кристалурија ⁸	Непознато

¹ Види дел 4.4

² Види дел 4.4

³ Наузеа е многу почесто асоцирана со високи орални дози. Доколку гастроинтестиналните реакции се евидентни, тие може да се намалат со земање на амоксицилин/клавуланска со оброкот.

⁴ Вклучувајќи псевдомембранозен колитис и хеморагичен колитис (види дел 4.4)

⁵ Умерен о покачување на AST и/или ALT било забележано кај пациенти третирани со бета-лактамска класа на антибиотици, но значителноста на овие резултати е непозната.

⁶ Овие несакани ефекти се забележани со други пеницилини и цефалоспорици (види дел 4.4)

⁷ Ако се појават реакции на хиперсензитивен дерматитис, третманот треба да се прекине (види дел 4.4).

⁸ Види дел 4.9

⁹ Види дел 4.4

¹⁰ Види дел 4.3 и 4.4

125 mg/31.25 mg/5 ml, 250 mg/62.5mg/5ml прашок за перорална суспензија

¹¹ Суперфицијална дисколорација на заби била пријавена многу ретко кај деца. Добра орална хигиена може да помогне да се спречи дисколорацијата на забите затоа што вообичаено може да се отстрани со четкање.

Пријавување на сомневање за несакани ефекти

Важно е пријавувањето на сомневање за несакани ефекти по регистрација на лекот. Со тоа се овозможува континуирано следење на рамнотежата меѓу корист/ризик за лекот. Здравствените работници треба да пријават било каква несакана реакција преку националниот систем за пријавување на несакани ефекти.

"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

Гастроинтестинални симптоми и пореметување во течностите и електролитниот баланс може да бидат евидентни. Забележано е дека амоксицилинска кристалурија, во некои случаи води до ренална инсуфициенција (види дел 4.4).

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

Забележано е дека амоксицилин може да предизвика преципитати во катетерите на бешиката, особено по интравенска администрација на високи дози. Потербна е редовна проверка на протокот (види дел 4.4).

Третман на интоксикација

Гастроинтестинални симптоми може да се третират симптоматски, со внимание на балансот на вода/електролити.



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

5. Фармаколошки карактеристики

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Комбинација на пеницилин, вклучувајќи бета-лактамаза инхибитори; АТC код: J01CR02

Механизам на делување

Амоксицилин е полусинтетски пеницилин (бета-лактамски антибиотик) кој инхибира еден или повеќе ензими (почесто се однесува на пеницилин-врзувачките протеини, PBP) во биосинтетскиот пат на бактерискиот пептидогликан, кој е интегрално структурна компонента на бактерискиот клеточен ѕид. Инхибиција на синтезата на пептидогликани води до ослабување на клеточниот ѕид, што вообичаено води до лиза или смрт на клетката.

Амоксицилин е чувствителен на деградација од страна на бета-лактамази продуцирани од резистентни бактерии и затоа спектарот на активности на амоксицилин сам не може да ги вклучи организмите кои ги создаваат овие ензими.

Клавуланската киселина е бета-лактамски структурно поврзано со пеницилините. Таа ги инактивира некои бета лактамаза ензими и со тоа превенира инактивација на амоксицилин. Клавуланската киселина сама по себе не покажува клинички корисен антибактериски ефект.

Фармакокинетска/фармакодинамска релација

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

Механизми на резистентност

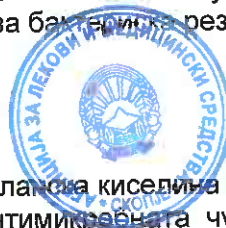
Два главни механизми на резистентност на амоксицилин/клавуланска се:

- Инактивација од страна на бета-лактамазите кои пак не се инаktivирани од страна на клавуланската киселина, вклучувајќи класа B, C и D.
- Видоизменување на PBP (протеин врзувачки протеини), со редуцирање на афинитетот на антибактерискиот лек за таргетот.

Непропустливоста на бактериите или механизмите на пумпата за ефлукс (истекување) може да предизвикаат или придонесат за бактериска резистентност, посебно кај грам негативните бактерии.

"Breakpoints"

MIC "Breakpoints" за амоксицилин/клавуланска киселина се истите како и на Европскиот комитет за тествање на антимикробната чувствителност (EUCAST).



Организам	"Breakpoints" на чувствителност (µg/ml)		
	Чувствителност	Интермедиарност	Резистентност
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	>2
Коагулаза негативни <i>Staphylococci</i> ²	≤ 0,25		>0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	>8
<i>Streptococcus A,B,C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	>0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	>2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	>8
Грам-негативни анаероби ¹	≤4	8	>8
Грам-позитивни анаероби ¹	≤4	8	>8
"Breakpoints" кои не се поврзани со предизвикувачи ¹	≤2	4-8	>8

¹ Пријавените вредности се за концентрации на амоксицилин. За цели кога се тестира чувствителноста, концентрациите на клавуланска киселина е фиксирана на 2 mg/l.

² Пријавените вредности се концентрации на оксацилин.

³ "Breakpoint" вредности се базирани на амоксицилин "Breakpoints"

⁴ "Breakpoints" на резистентност од R> 8mg/l обезбедува дека сите изолати со механизми на резистентност се пријавена резистентност.

⁵ "Breakpoints" вредности во табелата се базирани на бензилпеницилин "Breakpoints".

Преваленцата на резистентност може да варира географски и со време за селектирани видови и локалната информација за резистентност е посакувана, посебно кога се третираат тешки инфекции. Непходно е советување од страна на експерт кога локалната преваленца на резистентност е таква да употребата на лекот кај некои типови на инфекции е доведена до прашање.

Вообичаено чувствителни организми

Аеробно Грам-позитивни микроорганизми

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (метицилин -чувствителна)

Коагулаза негативни стафилококи (метицилин -чувствителна)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes и други бета-хемолитички *streptococci*

Streptococcus viridans група

Аеробно Грам-негативни микроорганизми



Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Анаеробни микроорганизми

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Видови за кои здобиената резистентност може да представува проблем

Аеробно Грам-позитивни микроорганизми

Enterococcus faecium §

Аеробно Грам-негативни микроорганизми

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Наследно резистентни организми

Аеробно грам-негативни микроорганизми

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Останати микроорганизми

Clamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae



§ Природна интермедиерна чувствителност во отсуство на стекнат механизам на резистентност.

² Сите метицилин резистентни стафилококи се резистентни на амоксицилин/клавуланска киселина.

¹ *Streptococcus pneumoniae* кои се резистентни на пеницилин не треба да бидат третирани со оваа формулација на амоксицилин/клавуланска киселина (види дел 4.2 и 4.4).

² Соеви со намалена чувствителност се пријавени во некои земји на ЕУ со фреквенција повисока од 10 %.

5.2. Фармакокинетски карактеристики

Апсорпција

Амоксицилин и клавуланската киселина, целосно се раствараат во воден раствор при физиолошко pH. Двете компоненти брзо и рапидно 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 до постигнување на пик плазма концентрации (T_{max}) за двете компоненти е приближно еден час.

Фармакокинетските резултати за студија, во кои амоксицилин/клавуланската киселина (500mg/125mg таблети дадени трипати на ден) била администрирана во состојба на гладување кај групи на здрави волонтери како што е прикажано подолу.

Средни ($\pm$ СД) фармакокинетски параметри					
Администрирана активна супстанца	Доза (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max}^* (h)	AUC _(0-24h) (μ 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	1.5 (1.0-2.0)	15.72 $\pm$ 3.86	0.98 $\pm$ 0.12
AMX-амоксицилин, CA-клавуланска киселина					
*Медиана (ранг)					

Серумските концентрации на амоксицилин и клавуланска киселина постигнати со давање на амоксицилин-клавуланска киселина се слични на тие кои се создаваат со оралната администрација на еквивалентни дози само на амоксицилин или клавуланска киселина.

Дистрибуција

Околку 25% од вкупната клавуланска киселина во плазмата и 18% од вкупниот амоксицилин во плазмата се врзани за протеин. Волуменот на дистрибуција е околку 0,3-0,4 l/kg за амоксицилин и околку 0,21 l/kg за клавуланска киселина.

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

Од студии со животни не постои доказ за значителна ткивна ретенција на материјалите кои се деривати на лековите за секоја компонента. Амоксицилин, како и повеќето пеницилини, може да се детектираа во хуманото млеко. Количини во трагови на клавуланска киселина може исто така да се детектираат во хуманото млеко (види дел.4.6).

И амоксицилин и клавуланска киселина се покажало дека минуваат низ плацентарната бариера (види дел 4.6).

Биотрансформација

Амоксицилин делумно се екскретира во урината како инактивна пеницилоична киселина во количини еквивалентни од 10 до 25% од иницијалната доза. Клавуланската киселина екстензивно се метаболизира кај мажи и се елиминира преку урина и фецес и како јаглероден диоксид во издишаниот воздух.

Елиминација

Главниот пат на елиминација за амоксицилин е преку бубрезите, каде за клавуланска киселина е преку ренални и не-ренални механизми.

Амоксицилин/клавуланската киселина има среден полупериод на елиминација приближно еден час и среден тотален клиренс од приближно 25 l/h кај здрави лица. Приближно 60 до 70% од амоксицилин и приближно 40 до 65% од клавуланската киселина се екскретираат непроменето преку урината за време на првите 6 часа по администрација на единечен Аугментин 250mg/125mg или 500mg/125 mg таблети. Различни студии укажуваат дека уринарната екскреција е помеѓу 50-85% за амоксицилин и помеѓу 27-60% за клавуланска киселина за време на период од 24 часа. Кај клавуланската киселина, најголемата количина од лекот се екскретира за време на првите 2 часа по администрацијата.

Истовремено користење на пробенецид ја одложува екскрецијата на амоксицилин, но не ја одложува реналната екскреција на клавуланска киселина (види дел 4.5).

Возраст

Полупериодот на елиминација на амоксицилин е сличен кај деца на возраст од околку 3 месеца до 2 години и поголеми деца и возрасни. За многу мали деца (вклучувајќи предвремено родени) во првите недели од животот интервалот на администрација не треба да надмине администрација два пати на ден заради незрелоста на реналните патишта за елиминација. Бидејќи повозрасните пациенти е поверојатно дека имаат намалена ренална функција, треба со внимание да се направи селекција на дозите, и корисно е да се мониторира реналната 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.

Ренална инсуфициенција

Тоталниот серумски клиренс на амоксицилин/клавуланска киселина се намалува пропорционално со намалување на реналната функција. Редукција на клиренсот на лекот е повеќе изразен за амоксицилин отколку за клавуланска киселина, затоа што повисока пропорција на амоксицилин се излучува по ренален пат. Затоа, треба да се намалат дозите кај реналното оштетување за да се намали акумулацијата на амоксицилин додека треба да се одржуваат адекватни вредностите на клавуланска киселина (види дел 4.2).

Хепатална инсуфициенција



Пациенти со хепатална инсуфициенција треба да се дозираат во внимание и да се мониторира хепаталната функција во редовни временски интервали.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Неклинички податоци не покажуваат специјални оштетувања кај луѓе базирано на студии за безбедносна фармакологија, генотоксичност и токсичност за репродукција.

Студии за токсичност при повторување на дози, кај кучиња со амоксицилин/клавуланска киселина демонстрираат гастрична иритација, повраќање и дисколорација на јазикот.

Студии за карциногеност не се спроведени со амоксицилин/клавуланска или неговите состојки.

6. Фармацевтски податоци

6.1. Листа на експииенси

125mg/31,25mg/5ml суспензија
Аспартам (E951)
Каснтинска гума
Силикон диоксид
Колоидална анхидрозна силика
Сукцинална киселина
Хипромелоза
Вкус на мешано овошје

250mg/62,5mg/5ml суспензија
Аспартам (E951)
Каснтинска гума
Силикон диоксид
Колоидална анхидрозна силика
Сукцинална киселина
Хипромелоза
Вкус на мешано овошје



6.2. Инкомпатибилност

Не е апликативно

6.3. Рок на употреба,

125mg/31,25mg/5ml суспензија
Сув прашок: 2 години
Реконституирана суспензија: 7 дена
Реконституираната суспензија треба да се чува на температура 2 - 8°C (но да не се замрзнува) најмногу 7 дена.

250mg/62,5mg/5ml суспензија

Сув прашок: 2 години

Реконституирана суспензија: 7 дена

Реконституираната суспензија треба да се чува на температура 2 - 8°C (но да не се замрзнува) најмногу 7 дена.

6.4. Специјални мерки на чување

Сувиот прашок треба да се чува во оригиналното пакување. Да не се чува на температура над 25°C. За услови за чување на реконституираниот продукт, погледнете го дел 6.3.

6.5. Пакување - природа и содржина на пакувањето

125mg/31,25mg/5ml суспензија

Безбојно, стаклено шише кој содржи прав за реконституција на 100ml. Ова може да биде доставено со дозежно лажиче.

250mg/62,5mg/5ml суспензија

Безбојно, стаклено шише кој содржи прав за реконституција на 100ml. Ова може да биде доставено со дозежно лажиче.

6.6. Упатство за употреба, пакување и отстранување

125mg/31,25mg/5ml прашок за орална суспензија

Проверете дали капачето е интактно пред користење. Протресете го шишето за да се протресе прашокот. Додајте ја количината на вода (како што е индицирано подолу), превртете го шишето и добро протресете.

Дополнителен текст доколку на шишето има линија за обележување

Алтернативно протресете го шишето за да се протресе прашокот, потоа наполнете го шишето со вода под обележувањето на шишето, превртете и добро протресете. Потоа дополнете ја водата точно до обележувањето, превртете и повторно протресете.

Јачина	Волумен на вода која треба да се додаде при реконституција (ml)	Финален волумен на реконституирана суспензија (ml)
125mg/31.25mg/5ml	92	100

250mg/62,5mg/5ml прашок за перорална суспензија

Проверете дали капачето е интактно пред користење. Протресете го шишето за да се протресе прашокот. Додајте ја количината на вода (како што е индицирано подолу), превртете го шишето и добро протресете.

Дополнителен текст доколку на шишето има линија за обележување

Алтернативно протресете го шишето за да се протресе прашокот, потоа наполнете го шишето со вода под обележувањето на шишето, превртете и добро протресете. Потоа дополнете ја водата точно до обележувањето, превртете и повторно протресете.

Јачина	Волумен на вода која треба да се додаде при реконституција (ml)	Финален волумен на реконституирана орална суспензија (ml)
250mg/62.5mg/5ml	90	100

Протресете го шишето пред секое користење.

Секој неискористен медицински продукт или отпаден материјал треба да биде отстранет согласно локалните закони

7. **Податоци за носителот на решението за промет**
ГлаксоСмитКлајн Експорт Лимитед Лондон, Велика Британија
Претставништво Скопје
Ул. Антон Попов бр.1/4, мезанин,
1000 Скопје
Република Македонија
Тел. +389 2 3298 766
8. **Број на решение за ставање во промет**
Аугментин 156 mg/5 ml - 11-4721/4 од 18/11/2015
Аугментин 312mg/5ml - 11-4722/2 од 18/11/2015
9. **Датум на прво решение за ставање во промет/ обнова на решение**
26.04.2006 Аугментин 156mg/5ml прашок за перорална суспензија
26.04.2006 Аугментин 312mg/5ml прашок за перорална суспензија
10. **Датум на ревизија на текстот**
Октомври 2018
11. **Начин на издавање на лекот**
Лекот се издава на лекарски рецепт (P).

