

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амоксицилин/клавуланова киселина Ауробиндо 500 mg/125 mg филмирани таблетки  
Амоксицилин/клавуланова киселина Ауробиндо 875 mg/125 mg филмирани таблетки

Amoxicillin/Clavulanic acid Aurobindo 500 mg/125 mg film-coated tablets

Amoxicillin/Clavulanic acid Aurobindo 875 mg/125 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

амоксицилин/клавуланова киселина

Всяка филмирана таблетка Амоксицилин/клавуланова киселина Ауробиндо 500 mg/125 mg съдържа амоксицилин трихидрат, еквивалентен на 500mg амоксицилин и калиев клавуланат, еквивалентен на 125mg клавуланова киселина.

Всяка филмирана таблетка Амоксицилин/клавуланова киселина Ауробиндо 875 mg/125 mg съдържа амоксицилин трихидрат, еквивалентен на 875mg амоксицилин и калиев клавуланат, еквивалентен на 125mg клавуланова киселина.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Амоксицилин/клавуланова киселина Ауробиндо 500 mg/125 mg таблетки са бели, овални, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно изображение 'А' от едната страна и "64" от другата.

Амоксицилин/клавуланова киселина Ауробиндо 875 mg/125 mg таблетки са бели, продълговати, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно изображение 'А' от едната страна и делителна черта между "6" и "5" от другата.

Делителната черта е единствено за да улесни счупването за по-лесно поглъщане, а не за да се раздели на две равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Амоксицилин/клавуланова киселина Ауробиндо е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца (вж. т. 4.2, 4.4 и 5.1):

- Остър бактериален синусит (правилно диагностициран)
- Остър отитис медиа
- Остри екзацербации на хроничен бронхит (правилно диагностициран)
- Пневмония, придобита в обществото
- Цистит
- Пиелонефрит
- Инфекции на кожата и меките тъкани, по-специално целулитис, ухапвания от животни, остър зъбен абцес с дифузен периодонтит.

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2010054213
Разрешение №	11-10536-7
Одобрение №	/ 16.08.2010



- Инфекции на костите и ставите, по-специално остеомиелит.

Трябва да се има предвид официалното ръководство за правилна употреба на антибактериалните средства.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировките са представени съобразно съдържанието на амоксицилин/клавуланова киселина, с изключение на случаите, когато дозите са дадени по отношение на индивидуалния компонент.

Дозата Амоксицилин/клавуланова киселина Ауробиндо, която е избрана за лечение на определена инфекция, трябва да е съобразена с:

- Очакваните патогени и тяхната вероятна чувствителност към антибактериални агенти (вж. т. 4.4)
- Тежестта и мястото на инфекция
- Възрастта, телесното тегло и бъбречната функция на пациента, както е показано по-долу.

Употребата на алтернативни комбинации на амоксицилин/клавуланова киселина (напр. тези, които съдържат по-високи дози амоксицилин и/или различно съотношение на амоксицилин към клавуланова киселина) трябва да се считат за необходими (вж т. 4.4 и 5.1).

Продължителността на лечението трябва да се определи според клиничния отговор на пациента. Някои инфекции (напр. остеомиелит) изискват по-голяма продължителност на лечението. Лечението не трябва да се продължава повече от 14 дена без контролен преглед (вж. т. 4.4 по отношение на продължителна терапия).

#### **500 mg/125 mg филмирани таблетки:**

##### Възрастни и деца $\geq 40$ кг

Еднократна доза от 500 mg/125 mg, три пъти на ден.

##### Деца $< 40$ кг

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

Няма налични клинични данни за дози амоксицилин/клавуланова киселина в съотношение 4:1 по-високи от 40 mg/ 10mg/kg на ден при деца под 2-годишна възраст.

##### Пациенти в старческа възраст

Не се налага корекция на дозата.

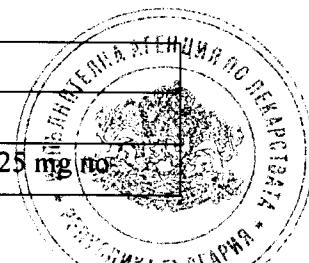
##### Пациенти с увредена бъбречна функция:

Корекциите на дозата са на базата на максимално препоръчаното ниво на амоксицилин.

Не се налага корекция на дозата при пациенти с кретининов клирънс (Clcr) по-висок от 30 ml/min.

##### *Възрастни и деца $\geq 40$ кг*

Clcr: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg два пъти дневно
Clcr: $< 10$ ml/min	500 mg/125 mg веднъж дневно
Хемодиализа	500 mg/125 mg на всеки 24 часа, плюс 500 mg/125 mg по



Дозарайте с внимание и наблюдение на чернодробната функция на регулярни интервали (вж. т. 4.3 и 4.4).

#### Начин на приложение:

Амоксицилин/клавуланова киселина Ауробиндо е за перорална употреба.

Прилагайте в началото на храненето, за да се минимизира потенциална гастро-интестинална непоносимост и за да се оптимизира абсорбцията на амоксицилин/клавуланова киселина.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към някои от пеницилините или към някое от помощните вещества.
- Анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност от бърз тип (напр. анафилаксия) към други бета-лактамни лекарствени продукти (напр. цефалоспорин, карбапенем или монобактам).
- Анамнеза за жълтеница/чернодробно нарушение свързана с амоксицилин/клавуланова киселина (вж. т. 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 за предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини или други бета-лактамни лекарствени продукти (вж. т. 4.3 и 4.8).

Сериозни и рядко фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактоидни) са докладвани при пациенти на лечение с пеницилин. По-вероятно е тези реакции да се появят при лица с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин и при пациенти с атопия. При поява на алергична реакция, терапията с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се преустанови и да се назначи подходящо алтернативно лечение.

В случай, че е доказано, че инфекцията е причинена от чувствителни към амоксицилин организми, трябва да се обмисли преминаването от амоксицилин/клавуланова киселина към амоксицилин, в съответствие с официалното ръководство.

Тази комбинация на амоксицилин/клавуланова киселина не е подходяща за приложение когато има висок риск предполагаемите патогени да са намалили чувствителността или устойчивостта към бета-лактамни агенти, което не се опосредства от бета-лактамази, чувствителни към инхибирането от клавуланова киселина. Тази комбинация не трябва да се използва за лечение на резистентни към пеницилин *S. pneumoniae*.

При пациенти с нарушена бъбречна функция или при тези, на високи дози, могат да се появят гърчове (вж.т. 4.8).

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се избягва, ако има подозрение за инфекциозна мононуклеоза, тъй като появата на морбилиформен обрив е бил свързан с това състояние след употребата на амоксицилин (вж. т. 4.8).

Съвместното приложение на алопуринол по време на лечение с амоксицилин/клавуланова киселина може да увеличи вероятността от поява на алергични кожни реакции.

Продължителното приложение може понякога да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми.



Появата, при започване на лечението, на трескав генерализиран еритем, с пустули може да бъде симптом на остър генерализиран пустулозен екзантем (вж. т. 4.8). Тази реакция налага прекратяване на приема на Амоксицилин/клавуланова киселина Ауробиндо и противопоказва всеки последващ прием на амоксицилин.

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва с внимание при пациенти с доказано нарушение на чернодробната функция (вж. т. 4.2, 4.3 и 4.8).

Чернодробни нежелани събития са докладвани главно при мъже и пациенти в старческа възраст и могат да се свържат с продължително лечение. Тези събития са били докладвани много рядко при деца. При всички популации, признаците и симптомите обикновено се проявяват по време на или малко след лечението, но в някои случаи може да не се проявят до няколко седмици след като лечението е било преустановено. Те обикновено са обратими. Чернодробните нежелани събития могат да бъдат тежки, и в изключително редки случаи, са били докладвани смъртни случаи. Те се проявяват почти винаги при пациенти със сериозно основно заболяване или приемащи съпътстващи лекарства, за които е известно, че имат потенциал за чернодробни ефекти (вж. т. 4.8).

Колити, свързани с приложението на антибиотици са докладвани при почти всички антибактериални средства, включително амоксицилин, и могат да варират по тежест от леки до животозастрашаващи (вж. т. 4.8).

Поради това, е важно тази диагноза да се вземе предвид при пациенти с диария по време на или след приема на антибиотик. В случай на поява на колит, свързан с антибиотик, приема на Амоксицилин/клавуланова киселина Ауробиндо трябва незабавно да се прекрати, да се направи консултация с лекар и да се започне подходящо лечение. Антиперисталтичните лекарствени продукти са противопоказани в този случай.

Периодична оценка на органните и системните функции, вкл. бъбречната, чернодробната и хематопоеична, се препоръчва по време на продължителна терапия.

Докладвани са редки случаи на удължаване на протромбиновото време при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина. Подходящо наблюдение трябва да извършва при съвместно приложение на антикоагуланти. Може да е необходима корекция на дозата на пероралните антикоагуланти, за да се поддържа желаното ниво на антикоагулация (вж. т. 4.5 и 4.8).

При пациенти с увреждане на бъбречната функция, дозата трябва да се коригира, в зависимост от степента на увреждането (вж. т. 4.2).

При пациенти с намалено отделяне на урина, много рядко е наблюдавана кристалурия, главно при парентерално лечение. По време на прилагането на високи дози амоксицилин, се препоръчва поддържане на адекватен прием на течности и отделяне на урина с цел да се намали рискът от амоксицилинова кристалурия. При пациенти с уринарен катетър, трябва да се извършва редовна проверка на проходимостта (вж. т. 4.9).

По време на лечението с амоксицилин, трябва да се използват ензимни глюкозооксидазни методи когато се правят изследвания за доказване на глюкоза в урината, тъй като неензимните методи могат да дадат фалшиво положителни резултати.

Наличието на клавуланова киселина в Амоксицилин/клавуланова киселина Ауробиндо може да причини неспецифично свързване на IgG и албумин от мембраните на червените кръвни клетки, което води до фалшиво положителен тест на Coombs.



Съобщавани са позитивни тестове когато се използва Platelia Aspergillus EIA теста на Bio-Rad Laboratories при пациенти, получаващи амоксицилин/клавуланова киселина, които в последствие се оказват незасегнати от Aspergillus инфекция. Съобщава се за кръстосана реакция с не-Aspergillus полизахариди и полифуранози при използването на Platelia Aspergillus EIA теста на Bio-Rad Laboratories. Следователно трябва внимателно да се интерпретират позитивните резултати при пациенти, получаващи амоксицилин/клавуланова киселина и да бъдат потвърдени чрез други диагностични методи.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Перорални антикоагуланти

Перорални антикоагуланти и пеницилинови антибиотици са широко използвани в практиката без да се съобщава за взаимодействие. Въпреки това, в литературата има случаи на повишено INR при пациенти, поддържани с аценокумарол или варфарин и предписан курс на амоксицилин. Ако се налага съпътстващо приложение, протромбиновото време и INR трябва внимателно да се мониторира при добавянето или спирането на амоксицилин. Още повече, може да се наложи корекция на дозата на антикоагулантите (вж. т. 4.4 и 4.8).

##### Метотрексат

Пеницилините могат да намалят екскрецията на метотрексат, водещо до потенциално повишение на токсичността.

##### Пробенецид

Съпътстващата употреба на пробенецид не се препоръчва. Пробенецид намалява бъбречната тубулна секреция на амоксицилин. Съпътстващата употреба на пробенецид може да доведе до повишаване и поддържане за по-дълго време нивата на амоксицилин в кръвта, но не и на клавулановата киселина.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Бременност

Изследвания при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното / феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. т. 5.3). Ограничените данни за употребата на амоксицилин/клавуланова киселина по време на бременност при хора, не показват повишен риск за вродени малформации. При едно проучване при жени с преждевременна руптура на феталната мембрана, се съобщава, че профилактичното лечение с амоксицилин/клавуланова киселина може да е свързано с повишен риск от некротичен ентероколит при новородени. Употребата по време на бременност трябва да се избягва, освен ако лекарят не прецени, че е категорично необходимо.

##### Кърмене

И двете съставки се отделят в кърмата (не се знае нищо за ефектите на клавулановата киселина върху кърмачето). Диария и гъбични инфекции на лигавиците са възможни при кърменето бебе, така че може да се наложи прекратяване на кърменето.

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва по време на кърмене само след оценка на съотношението полза/риск от лекуващия лекар.

#### **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, могат да се появят нежелани лекарствени реакции (напр. алергични реакции, замаяност, гърчове), които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини (вж. т. 4.8).



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са диария, гадене и повръщане. Нежеланите лекарствени реакции, получени при клиничните проучвания и постмаркетингови наблюдения, от амоксицилин/клавуланова киселина, сортирани по системно-органични класове на MedDRA, са изброени по-долу.

Използвана е следната терминология, за да се класифицира честотата на поява на нежеланите лекарствени реакции.

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

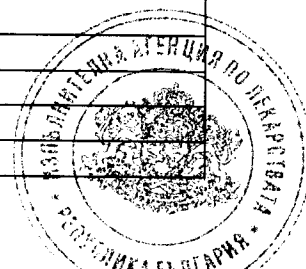
Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

Много редки ( $< 1/10\ 000$ )

С неизвестна честота (не може да се изчисли от наличните данни).

<u>Инфекции и инфестации</u>	
Кандидоза по кожа и лигавици	Чести
Свърхрастеж на нечувствителни микроорганизми	С неизвестна честота
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	
Обратима левкопения (включително неутропения)	Редки
Тромбоцитопения	Редки
Обратима агранулоцитоза	С неизвестна честота
Хемолитична анемия	С неизвестна честота
Удължаване на времето на кръвене и протромбиновото време <sup>1</sup>	С неизвестна честота
<u>Нарушения на имунната система<sup>10</sup></u>	
Ангионевротичен оток	С неизвестна честота
Анафилаксия	С неизвестна честота
Синдром, подобен на серумна болест	С неизвестна честота
Алергичен васкулит	С неизвестна честота
<u>Нарушения на нервната система</u>	
Замаяност	Нечести
Главоболие	Нечести
Обратима хиперактивност	С неизвестна честота
Гърчове <sup>2</sup>	С неизвестна честота
<u>Гастроинтестинални нарушения</u>	
Диария	Много чести
Гадене <sup>3</sup>	Чести
Повръщане	Чести
Нарушено храносмилане	Нечести
Колит, свързан с приложението на антибиотици <sup>4</sup>	С неизвестна честота
Черно оцветяване на езика (black hairy tongue)	С неизвестна честота
<u>Хепато-билиарни нарушения</u>	
Повишаване на AST и/или ALT <sup>5</sup>	Нечести
Хепатит <sup>6</sup>	С неизвестна честота
Холестатична жълтеница <sup>6</sup>	С неизвестна честота



<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u> <sup>7</sup>	
Кожен обрив	Нечести
Сърбеж	Нечести
Уртикария	Нечести
Еритема мултиформе	Редки
Синдром на Stevens-Johnson	С неизвестна честота
Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота
Булозен ексфолиативен дерматит	С неизвестна честота
Остър генерализиран пустулозен екзантем (AGEP) <sup>9</sup>	С неизвестна честота
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>	
Интерстициален нефрит	С неизвестна честота
Кристалурия <sup>8</sup>	С неизвестна честота
<sup>1</sup> Вж. т. 4.4 <sup>2</sup> Вж. т. 4.4 <sup>3</sup> Гаденето се свързва по-често с прием на високи перорални дози. Ако се появят нежелани реакции от страна на гастроинтестиналния тракт, те могат да се намалят чрез прием на амоксицилин/клавуланова киселина в началото на храненето. <sup>4</sup> Включително псевдомембранозен и хеморагичен колит (вж. т. 4.4) <sup>5</sup> Умерено повишение на AST и/или ALT е установено при пациенти, лекувани с бета-лактамни антибиотици, но значението на тези промени не е изяснено. <sup>6</sup> Такива реакции са установени и след приложение на други пеницилини и цефалоспорици (вж. т. 4.4). <sup>7</sup> Ако се появят кожни реакции на свръхчувствителност, лечението трябва да се прекрати (вж. т. 4.4) <sup>8</sup> Вж. т. 4.9 <sup>9</sup> Вж. т. 4.4 <sup>10</sup> Вж. т. 4.3 и 4.4	

#### 4.9 Предозиране

##### Симптоми и признаци на предозиране

Могат да се появят симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт и нарушение на водно-електролитния баланс. Наблюдавана е амоксицилинова кристалурия, в някои случаи водеща до бъбречна недостатъчност (вж т.4.4).

Конвулсии могат да се появят при пациенти с нарушена бъбречна функция или при тези, получаващи високи дози.

Съобщавано е, че амоксицилин се утаява в уринарните катетри, главно след интравенозно приложение на високи дози. Трябва да се извършва редовна проверка на проходимостта (вж т.4.4).

##### Лечение на интоксикация

Гастроинтестиналните симптоми могат да бъдат лекувани симптоматично, като трябва да се обърне специално внимание на водно-електролитния баланс.

Амоксицилин/клавуланова киселина може да бъде отстранен от кръвообращението чрез хемодиализа.

#### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



## 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинации от пеницилини, вкл. 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 пеницилин-свързващи протеини / ПСП) в биосинтетичния път на бактериалния пептидогликан, който е съществен структурен компонент на стената на бактериалната клетка. Инхибирането на синтеза на пептидогликан води до отслабване на клетъчната стена, което обикновено се последва от цитолиза и смърт.

Амоксицилин е чувствителен към разрушаване от бета-лактамазите, произвеждани от резистентните бактерии и затова когато се прилага самостоятелно спектърът му на действие не включва микроорганизмите, които произвеждат тези ензими.

Клавулановата киселина е бета-лактам, структурно подобен на пеницилините. Тя инактивира някои бета-лактамази, като по този начин предотвратява инактивирането на амоксицилина. Клавулановата киселина, самостоятелно, не проявява клинично значим антибактериален ефект.

### ФК/ФД взаимовръзка

Времето над минималната потискаща концентрация ( $T > \text{МПК}$ ) се смята за определящо за ефикасността на амоксицилин.

### Механизми на резистентност:

Двата основни механизма на резистентност на амоксицилин/клавуланова киселина са:

- Инактивиране от тези бактериални бета-лактамази, които не се инхибират от клавулановата киселина, клас В, С и D.
- Промяна в пеницилин-свързващите протеини, която намалява афинитета на антибактериалното средство към мишените.

Непроницаемост на бактериалните структури или изпомпващи механизми могат да причинят или да допринесат за бактериалната резистентност, по-специално при Грам-отрицателните бактерии.

### Гранични стойности (breakpoints)

Граничните стойности на минималната потискаща концентрация (МПК) на амоксицилин/клавуланова киселина, представени тук, са на Европейска комисия за изследване на чувствителност към антимикробни средства (EUCAST).

Микроорганизъм	Гранични стойности на МПК за чувствителни микроорганизми ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Чувствителни	Интермедиерни	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-отрицателни	$\leq 0.25$		$> 0.25$





<i>стафилококи</i> <sup>2</sup>			
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0.5	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Грам-отрицателни анаероби <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Грам-положителни анаероби <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Гранични стойности, неотнасящи се към определен вид <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8
<p><sup>1</sup> Посочените стойности са концентрациите на амоксицилин. За целите на тестването на чувствителността, концентрацията на клавулановата киселина е фиксирана на 2 mg/l.</p> <p><sup>2</sup> Посочените стойности са концентрациите на оксацилин.</p> <p><sup>3</sup> Стойностите посочени в таблицата са граничните стойности за ампицилин.</p> <p><sup>4</sup> Граничната стойност за резистентност R&gt;8 mg/l осигурява, че всички изолати с механизми на резистентност ще бъдат докладвани като резистентни.</p> <p><sup>5</sup> Граничните стойности, посочени в таблицата са базирани върху граничните стойности на бензилпеницилин.</p>			

Разпространението на резистентността може да варира географски и във времето за различните видове, и е желателна местна информация относно резистентността, особено за лечение на тежки инфекции. Необходимо е да се потърси съвет от специалист когато местното разпространение на резистентността е такова, че очакваната ползата от лекарството при поне някои видове инфекции е под въпрос.

Обикновено чувствителни видове



Грам-положителни аеробни микроорганизми

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (чувствителните към метицилин)\*\*

Коагулаза- отрицателни стафилококи (чувствителните към метицилин)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* и други бета-хемолитични стрептококи

*Streptococcus* от групата *viridans*

Грам-отрицателни аеробни микроорганизми

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

Анаеробни микроорганизми

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella* spp.

Видове, при които придобитата резистентност може да бъде проблем

Грам-положителни аеробни микроорганизми

*Enterococcus faecium* \*

Грам-отрицателни аеробни микроорганизми

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

Природно резистентни микроорганизми – *S. Aureus* (метицилин-резистентните)

Грам-отрицателни аеробни микроорганизми

*Acinetobacter* sp.

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter* sp.

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas* sp.

*Serratia* sp.

*Stenotrophomonas maltophilia*

Други микроорганизми

*Chlamydomphila pneumoniae*

*Chlamydomphila psittaci*

*Coxiella burnetti*

*Mycoplasma pneumoniae*

\* Естествена интермедиерна чувствителност при липсата на придобит механизъм на резистентност.

\*\* Всички метицилин-резистентни staphylococci са резистентни към



амоксцилин/клавуланова киселина

<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae* резистентни към пеницилин, не трябва да се лекуват с тази комбинация от амоксицилин/клавуланова киселина (вж. т. 4.2 и 4.4).

<sup>2</sup> В някои страни в ЕС са докладвани щамове с намалена чувствителност с честота по-висока от 10%.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

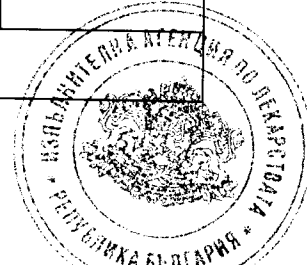
Амоксицилин и клавуланова киселина дисоциират напълно във воден разтвор с физиологично рН. Двата компонента се абсорбират бързо и добре след перорално приложение. Абсорбцията на амоксицилин/клавуланова киселина е оптимална при прием на лекарствения продукт в началото на храненето, бионаличността на амоксицилин и клавуланова киселина след перорален прием са приблизително 70%. Плазмените профили на двата компонента са подобни и времето до пиковите плазмени концентрации ( $T_{max}$ ) във всеки случай е приблизително 1 час.

По-долу са представени фармакокинетичните резултати от изпитване, при което комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина (500 mg/125 mg таблетки, три пъти дневно) е приложена на гладно на групи от здрави доброволци.

Средни стойности ( $\pm$ SD) на фармакокинетичните параметри					
Приложено активно вещество	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 500/125mg	500	7.19 $\pm$ 2.26	1.5 (1.0-2.5)	53.5 $\pm$ 8.87	1.15 $\pm$ 0.20
Клавуланова киселина					
AMX/CA 500/125mg	125	2.40 $\pm$ 0.83	1.5 (1.0-2.0)	15.72 $\pm$ 3.86	0.98 $\pm$ 0.12
AMX-Амоксицилин, СА-Клавуланова киселина					
* Средни стойности (обхват)					

По-долу са представени фармакокинетичните резултати от изпитване, при което комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина (875 mg/125 mg таблетки, два пъти дневно) е приложена на гладно на групи от здрави доброволци.

Средни стойности ( $\pm$ SD) на фармакокинетични параметри					
Приложено активно вещество	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 875/125mg	875	11.64 $\pm$ 2.78	1.50 (1.0-2.5)	53.52 $\pm$ 12.31	1.19 $\pm$ 0.21
Клавуланова киселина					
AMX/CA 875/125mg	125	2.18 $\pm$ 0.99	1.25 (1.0-2.0)	10.16 $\pm$ 3.04	0.96 $\pm$ 0.12
AMX-Амоксицилин, СА-Клавуланова киселина					
* Средни стойности (обхват)					



Серумните концентрации на амоксицилин и клавуланова киселина, достигнати при приложението на комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина са сходни с тези, след перорално приложение на еквивалентни дози amoxicillin и клавуланова киселина, поотделно.

#### Разпределение

Около 25% от общата плазмена клавуланова киселина и 18% от общия плазмен амоксицилин се свързват с протеини. Привидният обем на разпределение около 0,3-0,4 l/kg за амоксицилин и около 0.2 l/kg за клавуланова киселина.

След интравенозно приложение, амоксицилин и клавуланова киселина са открити в жлъчния мехур, тъканите в коремната кухина, мастната тъкан, кожата, мускулната тъкан, в синовиалната и перитонеалната течности, жлъчката и гнойта. Амоксицилин не се разпределя адекватно в цереброспиналната течност.

От проучванията при животни няма доказателства за значимо натрупване в тъканите на производни на лекарството, и за двата компонента. Амоксицилин, както повечето пеницилини, може да се установи в кърмата. Следи от клавуланова киселина могат да се открият в кърмата (вж. т. 4.6).

Както амоксицилин, така и клавулановата киселина преминават плацентарната бариера (вж. т. 4.6).

#### Биотрансформация

Амоксицилин частично се екскретира в урината като неактивна пеницилоева киселина в количества, еквивалентни на 10 до 25 % от началната доза. Клавулановата киселина се метаболизира екстензивно при хора и се елиминира с урината и изпражненията и като въглероден диоксид в издишвания въздух.

#### Елиминиране

Основният път на елиминиране на амоксицилин е чрез бъбреците, докато клавулановата киселина се отделя както чрез бъбречни, така и чрез небъбречни механизми.

Амоксицилин/клавуланова киселина има средно време на полуживот от приблизително един час, и среден общ клирънс от приблизително 25 l/час при здрави индивиди. Приблизително 60-70 % от амоксицилин и 40-65 % от клавулановата киселина се отделят в урината непроменени през първите 6 часа след прием на една таблетка амоксицилин/клавуланова киселина от 250 mg/125 mg или на една таблетка от 500mg/125 mg. При различни проучвания е установено, че екскрецията в урината е 50-85% за амоксицилин и между 27 и 60% за клавулановата киселина за 24-часов период. В случая на клавулановата киселина, най-голямо количество от лекарството се екскретира през първите 2 часа след приема.

Съвместното приложение на пробеницид забавя екскрецията на амоксицилин, но не забавя екскрецията на клавулановата киселина през бъбреците (вж т.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. За всяко малко дете (включително преждевременно новородените), през първата седмица от живота, интервала на прием не трябва да надвишава двукратен дневен прием поради незрелост на бъбречните пътища за елиминиране. Тъй като пациентите в старческа възраст е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, дозата трябва да се определи с внимание, и може да е полезно да се наблюдава бъбречната функция.

#### Пол



След перорално приложение на амоксицилин/клавуланова киселина при здрави мъже и жени индивиди, полът няма значимо влияние върху фармакокинетиката нито на амоксицилин, нито на клавулановата киселина.

#### Увреждане на бъбречната функция

Общият серумен клирънс на амоксицилин/клавуланова киселина намалява пропорционално на намаляването на бъбречната функция. Намалението на лекарствения клирънс е по-ясно изразен за амоксицилин отколкото за клавулановата киселина, тъй като по-голям процент от амоксицилин е екскретиран през бъбречните пътища. Следователно, дозите при бъбречно увреждане трябва да предпазват от прекомерно натрупване на амоксицилин, докато се поддържат адекватни нива на клавуланова киселина (вж. т. 4.2).

#### Чернодробно увреждане

Пациенти с увреждане на чернодробната функция трябва да бъдат дозирани с внимание и чернодробната функция да се проследява на регулярни интервали.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни, получени при конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и токсичност по отношение на репродукцията, не показват специален риск при хората.

Проучване за хронична токсичност при кучета с амоксицилин/клавуланова киселина, показва стомашно дразнене и повръщане и промяна в цвета на езика.

Изпитвания за канцерогенност не са провеждани нито за комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина, нито поотделно за нейните компоненти.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Ядро:*

Целулоза, микрокристална (E460)  
Силициев диоксид, колоиден, безводен  
Магнезиев стеарат (E470b)  
Натриев нишестен гликолат (тип А)

#### *Филмово покритие*

Хипромелоза (E464)  
Макрогол 400  
Титанов диоксид (E171)

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**



Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

#### **6.5 Данни за опаковката**

Блистери от Al/Al (polyamide/aluminium/PVC - алуминиево фолио) в картонена кутия.

Амоксицилин/клавуланова киселина Ауробиндо е наличен в блистерни опаковки от 4/5/6/7/8/10/12/14/15/ 16/20/21/25/30/35/40/50/100/500 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

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

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Aurobindo Pharma Limited  
Ares, Odyssey Business Park  
West End Road  
South Ruislip HA4 6QD  
Великобритания

### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Май 2010 г.

