

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

1. Търговско име на лекарствения продукт

Augmentin (Аугментин)

Приложение към
разрешение за употреба № 10548/21.03.05

2. Количествен и качествен състав

670/15.03.05 *Менел*

Количество на лекарственото вещество	СЪОТНОШЕНИЕ	Съдържание на Амохуцилин под формата на Амохуцилин Trihydrate (в mg)	Съдържание на Clavulanate под формата на Potassium Clavulanate(в mg)
156,25 mg/5 ml	4:1	125	31,25
312,5 mg/5 ml	4:1	250	62,5
457 mg/5 ml	7:1	400	57

За помощните вещества виж 6.1.

3. Лекарствена форма

Праха за перорална суспензия:

Суспензия: 156,25 mg/5 ml (4:1); 312,5 mg/5 ml (4:1); 457 mg/5 ml (7:1)

4. Клинични данни

Общо описание

Augmentin (бета лактамен антибактериален пеницилин, комбиниран с бета лактамазен инхибитор) е антибиотик с широк спектър на действие срещу най-често срещаните бактериални патогени в общата практика и болниците. Бета лактамазното инхибиторно действие на клавулановата киселина разширява спектъра на амоксицилин с обхващане на голям брой микроорганизми, включително много резистентни на други бета лактамни антибиотици.

4.1. Показания

Augmentin е показан за краткосрочно лечение на следните бактериални инфекции, причинени от чувствителни към Augmentin микроорганизми:

- Инфекции на горните дихателни пътища (включително УНГ инфекции): рецидивиращ тонзилит, синусит, отит на средното ухо, причинявани обикновено



Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae**, *Moraxella catarrhalis** и *Streptococcus pyogenes*.

- Инфекции на долните дихателни пътища: остри екзацербации на хроничен бронхит, лобарна и бронхопневмония, причинявани обикновено от *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae** и *Moraxella catarrhalis**.
- Уро-генитални инфекции: цистит, уретрит, пиелонефрит, инфекции на женската полова система, обикновено причинявани от *Enterobacteriaceae** (главно *Escherichia coli**), *Staphylococcus saprophyticus* и гонорея, причинявана от *Neisseria gonorrhoeae**.
- Инфекции на кожата и меките тъкани, обикновено причинявани от *Staphylococcus aureus**, *Streptococcus pyogenes* и *Bacteroides species**.

Augmentin за деца t.i.d.

Педиатричният режим на дозиране три пъти дневно също е показан и за следните инфекции:

- Инфекции на костите и ставите: остеомиелити и др., обикновено причинявани от *Staphylococcus aureus**, където може да се наложи по-продължителна терапия.
- Други инфекции: интра-абдоминален сепсис.

Подробен списък на чувствителните микроорганизми е приложен в част 5.

* Някои щамове от групата на тези видове бактерии произвеждат бета-лактамаза, което ги прави нечувствителни към амоксицилин, приложен самостоятелно.

Инфекциите, причинявани от чувствителни към амоксицилин микроорганизми, се поддават на лечение с Augmentin, поради съдържащия се в него амоксицилин. Смесените инфекции, причинявани от чувствителни към амоксицилин микроорганизми и бета лактамаза произвеждащи микроорганизми, чувствителни към Augmentin, могат да бъдат лекувани с Augmentin.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката зависи от възрастта, телото и бъбречната функция на пациента, както и от тежестта на инфекцията.

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



Деца

Дозировката трябва да бъде изразена в зависимост от възрастта на детето и в mg/kg/24 h или в ml суспензия за доза.

При деца, които тежат ≥ 40 kg лекарственият продукт трябва да се дозира според препоръките за възрастни (виж Дозиране при възрастни в Кратката характеристика на Augmentin tablets).

Преждевременно родени

Няма препоръки за дозиране за тази категория пациенти.

Деца до 12 години

	t.i.d. (4:1 концентрация)	b.i.d. (7:1 концентрация)
По-ниска доза (mg/kg/24 h)	20/5 - 40/10	25/3,6 - 45/6,4
По-висока доза (mg/kg/24 h)	40/10 - 60/15	45/6,4 - 70/10

По-ниската доза се препоръчва при инфекции на кожата и меките тъкани, и при рецидивиращ тонзилит.

По-високата доза се препоръчва при инфекции като отитис медиа, синусити, инфекции на долните дихателни пътища и уро-генитални инфекции.

Няма клинични данни от приложение на дози, по-високи от 40/10 mg/kg/24 h t.i.d. (4:1) или 45/6,4mg/kg/24h b.i.d. (7:1) при деца под 2 години.

Няма клинични данни за 7:1 концентрация при пациенти под 2 месеца. Следователно не могат да бъдат направени препоръки за дозиране при тази група пациенти.

Бъбречно увреждане

Коригирането на дозата се основава на максималното препоръчвано ниво на амоксицилин.

Креатининов клирънс > 30ml/min

Не се налага корекция.

Креатининов клирънс 10-30ml/min

15/3,75 mg/kg, прилагани два пъти дневно.

Креатининов клирънс < 10ml/min

15/3,75 mg/kg, прилагани като единична дневна доза.

- При повечето случаи е за предпочитане парентералната терапия.

Хемодиализа

Коригирането на дозата се основава на максималното препоръчвано ниво на амоксицилин.
15/3,75 mg/kg, приложени като единична дневна доза.



Преди хемодиализата трябва да се приложи една допълнителна доза от 15/3,75 mg/kg. За да се възстановят нивата на лекарството в кръвообращението, след хемодиализата трябва да се приложи друга доза от 15/3,75 mg/kg.

Чернодробно увреждане

- Да се дозира внимателно; чернодробната функция трябва да бъде определяна на равни интервали от време.
- Данните, на които трябва да се базират препоръките за дозиране, са недостатъчни.

Начин на приложение

Перорално приложение

- За намаляване на риска от потенциална гастро-интестинална непоносимост, да се прилага в началото на храненето.
- Резорбцията на Augmentin е оптимална при прием в началото на храненето.
- Лечението не трябва да продължава повече от 14 дни без да се преразгледа.
- В началото терапията може да бъде парентерална, а след това да продължи перорално.

4.3. Противопоказания

- Анамнеза за свръхчувствителност към бета лактами, напр. пеницилини и цефалоспорини;
- Augmentin е противопоказан за приложение при пациенти с минала анамнеза за свързани с приложението на Augmentin жълтеница/нарушена чернодробна функция.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

Преди започване на лечението с Augmentin трябва да се направи внимателно проучване за предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини или други алергени.

Съобщавани са случаи на сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилаксия) при пациенти на пеницилинова терапия. По-вероятно е тези реакции да се появят при лица с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин. При поява на алергична реакция, терапията с Augmentin трябва да се преустанови и да се назначи подходящо алтернативно лечение. Сериозните анафилактоидни реакции налагат незабавно спешно лечение с адреналин. Може да се наложи и приложение на кислород, кортикостероиди венозно и проследяване на дихателната функция, вкл. интубация.

Лечението с Augmentin трябва да се избягва, ако има подозрение за инфекциозна мононуклеоза, тъй като появата на морбилиформен обрив при това състояние, е била свързана с приложение на амоксицилин.

Продължителното приложение на лекарството понякога също може да доведе до растеж на резистентни микроорганизми.



Augmentin се понася добре и притежава характерната за пеницилиновата група ниска токсичност. При продължително лечение с това лекарство се препоръчва периодична оценка на функцията на системните органи, вкл. бъбречна, чернодробна и хемопоетична функция.

Докладвани са редки случаи на удължаване на протромбиновото време при пациенти, приемащи Augmentin. При едновременно приложение на Augmentin и антикоагуланти трябва да се извършва редовно проследяване на протромбиновото време.

Augmentin трябва да се прилага внимателно при пациенти с нарушена чернодробна функция.

При пациенти с нарушена бъбречна функция, трябва да се коригира дозировката на Augmentin в зависимост от степента на увреждането (виж 4.2).

Augmentin суспензия съдържа аспартам, който е източник на фенилаланин, и трябва да се използва с внимание при пациенти с фенилкетонурия.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не се препоръчва едновременното приложение с probenecid. Probenecid намалява бъбречната тубулна секреция на амоксицилин. Едновременното приложение с Augmentin може да доведе до повишаване или удължаване на кръвните нива на амоксицилин, но не и на клавулановата киселина.

Приложението на алопуринол по време на лечението с амоксицилин може да увеличи вероятността от поява на кожни алергични реакции. Няма данни за едновременното приложение на алопуринол и Augmentin.

Както и останалите широкоспектърни антибиотици, Augmentin може да намали ефикасността на пероралните контрацептиви и пациентите трябва да бъдат предупредени за това.

4.6. Бременност и кърмене

Приложение по време на бременност

Изследвания върху репродуктивността при животни (при мишки и плъхове в дози до 10 пъти по-големи от използваните при хора), с приложение на Augmentin перорално или парентерално, не показват тератогенни ефекти. В проуване при жени с преждевременна руптура на m. fetalis (pPROM) се съобщава, че профилактичното приложение на Augmentin може да бъде свързано с повишен риск от некротичен ентероколит при новородени. Както при всички други лекарства, приложението на Augmentin по време на бременност трябва да се избягва, освен ако лекарят не прецени, че е необходимо.



Приложение по време на кърмене

Augmentin може да се прилага по време на кърмене. С изключение на риска от алергизиране, свързан с отделянето на следи от лекарството в майчиното мляко, не са установени други вредни ефекти върху кърмачето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, както и при приложението на амоксицилин, са редки и обикновено леки и преходни.

Реакции на свръхчувствителност

Ангионевротичен оток; анафилаксия; синдром, подобен на серумна болест; алергичен васкулит.

Понякога са били съобщавани кожен обрив, сърбеж и уртикария. Други реакции, които са били наблюдавани рядко са erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и булозен ексфолиативен дерматит, както и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), съобщавани рядко и при другите бета лактамни антибиотици.

В случаите, при които се наблюдава алергичен дерматит, лечението трябва да бъде прекратено.

Рядко е бил наблюдаван интерстициален нефрит.

Реакции от страна на храносмилателната система

Диария, гадене, повръщане и стомашно разстройство. Рядко са съобщавани случаи на кандидоза по кожата и лигавиците, и на свързан с приложението на антибиотици колит (вкл. псевдомембранозен и хеморагичен колит).

Появата на гадене по-често е свързана с по-високи перорални дозировки. При поява на нежелани реакции от страна на храносмилателната система, те могат да се намалят чрез прием на лекарството преди ядене.

Нежелани реакции от страна на черния дроб

Умерено покачване на AST и/или ALT са установени при пациенти, лекувани с антибиотици от групата на бета лактамите, но значението на тези промени не е оценено. Рядко са били съобщавани случаи на хепатит и холестатична жълтеница. Такива реакции са били установявани и след приложение на други пеницилини и цефалоспорини.

Нежелани реакции са били съобщавани предимно при мъже и по-възрастни пациенти, и може да бъдат свързани с продължително лечение. Такива реакции са съобщавани много рядко при деца.



Симптомите обикновено се появяват по време или скоро след лечение, но в някои случаи могат да не отзвучат няколко седмици след прекратяване на лечението. Те обикновено са обратими. Реакциите от страна на черния дроб могат да бъдат силно изразени и в изключително редки случаи е съобщаван фатален изход. Те са били наблюдавани почти винаги при пациенти със сериозно съпътстващо заболяване или при приемащи едновременно други лекарства, за които е известно, че могат да доведат до потенциални чернодробни реакции.

Хематологични реакции

Както при другите бета лактами, и при Augmentin са съобщавани редки случаи на обратима левкопения (включваща неутропения или агранулоцитоза), обратима тромбоцитопения и хемолитична анемия. Рядко са съобщавани също и удължаване времето на кървене и на протромбиновото време (виж 4.4).

Реакции от страна на ЦНС

Много рядко са съобщавани реакции от страна на централната нервна система. Те включват обратима свръхактивност, световъртеж, главоболие и гърчове. Гърчове могат да се появят при пациенти с увредена бъбречна функция или при приемащите високи дози.

Други:

Много рядко е съобщавано за повърхностна промяна в цвета на зъбите при деца. Добрата хигиена на устната кухина може да предотврати промяната в цвета на зъбите. Вече появила се промяна в цвета на зъбите се отстранява чрез миене на зъбите.

4.9. Предозиране

Предозиране:

Предозирането може да доведе до симптоми от страна на храносмилателната система и до нарушение във водно-електролитния баланс. Лечението е симптоматично, като трябва да се обърне специално внимание на водно-електролитния баланс. Augmentin може да бъде отстранен от кръвообръщението чрез хемодиализа.

Лекарствена злоупотреба и зависимост:

Не е съобщавано лекарствената зависимост, пристрастяване и злоупотреба да представляват проблем при това съединение.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Микробиология:

Амоксицилин е полусинтетичен антибиотик с широк спектър на антибактериална активност срещу много грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми. Амоксицилин обаче може да бъде разрушен от бета-лактамазите и затова спектъра му на активност не включва микроорганизмите, които произвеждат тези ензими.



Клавулановата киселина е бета лактам, структурно свързан с пеницилините, който притежава способността да инактивира широк спектър от бета-лактамазни ензими, произвеждащи се от микроорганизмите, резистентни към пеницилините и цефалоспорините. Освен това, клавулановата киселина има добра активност срещу клинично значимите плазмидно-медиранни бета-лактамази, на които най-често се дължи лекарствената резистентност. Клавулановата киселина е по-слабо ефективна срещу хромозомно-медираните тип 1 бета-лактамази.

Наличието на клавуланова киселина в състава на Augmentin предпазва амоксицилина от разрушаване от бета-лактамазните ензими и ефективно разширява антибактериалния спектър на амоксицилина като включва много бактерии, които обикновено са резистентни към амоксицилин, други пеницилини и цефалоспорини. Ето защо Augmentin притежава характерните свойства на широкоспектърен антибиотик и бета-лактамазен инхибитор. Augmentin има бактерициден ефект към широк спектър микроорганизми, включващи:

Грам-положителни аероби:

*Bacillus anthracis**
Corynebacterium species
*Enterococcus faecalis**
*Enterococcus faecium**
Listeria monocytogenes
Nocardia asteroides
*Staphylococcus aureus**
Coagulase negative *staphylococci** (вкл. *Staphylococcus epidermidis**)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus species
Streptococcus viridans

Грам-положителни анаероби:

Clostridium species
Peptococcus species
Peptostreptococcus species

Грам-отрицателни аероби:

Bordetella pertussis
Brucella species
*Escherichia coli**
Gardnerella vaginalis
*Haemophilus influenzae**
Helicobacter pylori
*Klebsiella species**
Legionella species
Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis)*



*Neisseria gonorrhoeae**
*Neisseria meningitidis**
Pasteurella multocida
*Proteus mirabilis**
*Proteus vulgaris**
*Salmonella species**
*Shigella species**
Vibrio cholerae
*Yersinia enterocolitica**

Грам-отрицателни анаероби:

*Bacteroides species** (вкл. *Bacteroides fragilis*)
*Fusobacterium species**

Други:

Borrelia burgdorferi
Chlamydiae
Leptospira icterohaemorrhagiae
Treponema pallidum

* Някои от тези щамове бактерии произвеждат бета-лактамаза, което ги прави нечувствителни към амоксицилин, прилаган самостоятелно.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция:

Двете лекарствени вещества на Augmentin (амоксицилин и клавуланова киселина) се разделят напълно във воден разтвор с физиологично рН. Двата компонента се резорбират бързо и добре след перорално приложение. Резорбцията на Augmentin е оптимална при прием на лекарството в началото на храненето.

Фармакокинетика

По-долу са представени фармакокинетичните резултати от две отделни изпитвания, при които Augmentin 250/125 (375) или 2 × 250/125 и 500/125 (625) mg таблетки (в сравнение с двата компонента, приети поотделно), приложени нагладно на групи здрави доброволци.

Средни фармакокинетични параметри

Приложено лекарство	Dose (mg)	Cmax (mg/L)	Tmax (hours)	AUC (mg.h/L)	T ½ (hours)
<i>Amoxycillin</i>					
Augmentin 250/125 mg	250	3,7	1,1	10,9	1,0
Augmentin 250/125 mg × 2	500	5,8	1,5	20,9	1,3
Augmentin 500/125 mg	500	6,5	1,5	23,2	1,1
Amoxycillin 500 mg	500	6,5	1,3	19,5	1,1



<i>Clavulanic Acid</i>					
Augmentin 250/125 mg	125	2,2	1,2	6,2	1,2
Augmentin 500/125 mg	125	2,8	1,3	7,3	0,8
Clavulanic acid 125 mg	125	3,4	0,9	7,8	0,7
Augmentin 250/125 mg × 2	250	4,1	1,3	11,8	1,0

Серумните концентрации на амохусилин, достигнати след приложението на Augmentin са сходни с тези след перорално приложение на еквивалентни дози амохусилин.

Едновременното приложение на probenecid забавя екскрецията на амоксицилин, но не забавя бъбречната екскреция на клавулановата киселина (виж 4.5).

Разпределение:

След интравенозно приложение могат да се установяват терапевтични концентрации на амоксицилин и клавуланова киселина в тъканите и интерстициалната течност. Терапевтични концентрации на двете лекарства са установени в жлъчния мехур, коремната и мастната тъкан, кожата, мускулната тъкан, в синовиалната и перитонеалната течности, жлъчката и гнойта.

Нито амоксицилин, нито клавуланова киселина се свързват във висока степен с протеините, изследванията показват, че около 25 % от клавулановата киселина и 18 % от амоксицилина от общото количество на лекарството в плазмата се свързва с протеини. Изследванията с животни показват, че нито един от компонентите не се натрупва в някой от органите.

Амоксицилин, както и повечето пеницилини, може да се установи в кърмата. Следи от клавуланат също могат да се открият в кърмата. С изключение на риска от алергизиране, свързано с отделянето в кърмата на лекарствените вещества, не са установени вредни реакции за кърменото дете.

Репродуктивните изследвания с животни показват, че амоксицилина и клавулановата киселина преминават плацентарната бариера. Въпреки това, няма данни за нарушен фертилитет или увреждане на плода.

Елиминиране:

Както и при другите пеницилини, основният път на елиминиране на амоксицилин е чрез бъбреците, докато клавулановата киселина се отделя както чрез бъбречни, така и чрез небъбречни механизми. Приблизително 60-70 % от амоксицилина и 40-65 % от клавулановата киселина се отделят в урината непроменени през първите 6 часа след прием на една таблетка от 250/125 mg или на една таблетка от 500/125 mg.

Амоксицилин също се екскретира и в урината като неактивна пеницилоева киселина в количества, еквивалентни на 10-25 % от началната доза. Клавулановата киселина при хора се метаболизира предимно до 2,5-дихидро-4-(2-хидроксиетил)-5-оксо-1H-пирол-3-карбоксилова киселина и 1-амино-4-хидрокси-бутан-2-карбоксилова киселина и се отделя в урината и изпражненията, и като въглероден диоксид в издишвания въздух.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на комбинациите amoxicillin:clavulanate при гризачи е ниска. Установено е, че леталитетът е свързан основно с клавулановата съставка. Няма данни за синергичен ефект на двете съставки. Най-често след перорално дозиране е установявано стомашно-чревно смущение. При проучванията с многократно приложение основните находки са били от страна на предната стена на стомаха, бъбреците и черния дроб.

Предклиничните данни, получени при конвенционалните проучвания за генотоксичност, канцерогенен потенциал и токсичност по отношение на репродукцията, не показват специален риск при хора.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Прах за перорална суспензия

	156 mg/5 ml	312 mg/5 ml
	в mg / 5ml	в mg / 5ml
Xanthan gum	12,5 mg	12,5 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	150,0 mg	150,0 mg
Aspartame	12,5 mg	12,5 mg
Silicon dioxide	125,0	125,0
Colloidal silica	25,0 mg	25,0 mg
Succinic acid	0,8 mg	0,8 mg
Raspberry flavour	22,5 mg	22,5 mg
Orange flavour dry 1	15,0 mg	15,0 mg
Orange flavour dry 2	11,3 mg	11,3 mg
Golden syrup dry flavour	23,8 mg	23,8 mg

	<u>Augmentin powd. 457 mg / 5 ml</u>
	<u>Количество в mg / 5ml</u>
<u>Xanthan gum</u>	<u>12,50 mg</u>
<u>Aspartame</u>	<u>12,50 mg</u>
<u>Succinic acid</u>	<u>0,84 mg</u>
<u>Colloidal anhydrous silica</u>	<u>25,00 mg</u>
<u>Hydroxypropylmethyl-cellulose</u>	<u>79,65 mg</u>
<u>Orange dry flavour 610271E</u>	<u>15,00 mg</u>
<u>Orange dry flavour 9/027108</u>	<u>11,25 mg</u>
<u>Raspberry dry flavour</u>	<u>22,5 mg</u>
<u>Golden Syrup dry flavour</u>	<u>23,75 mg</u>
<u>Silicon dioxide</u>	<u>to 900,00 mg</u>



6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Зависи от формата и опаковката.

Прах за перорална суспензия

2 години в добре затворена опаковка.

След разтваряне на праха, получената суспензия е със срок на годност 7 дни в хладилник (2-8°C), но без да се замразява.

6.4. Специални условия за съхранение

Всички форми на Augmentin трябва да се съхраняват в неотворени, добре запечатани оригинални опаковки, на сухо място, при температура под 25°C. Бутилките с таблетките трябва да се съхраняват плътно затворени и за разпределение да се използват устойчиви на влага контейнери.

6.5. Данни за опаковката

Прах за перорална суспензия

Бутилка от прозрачно стъкло с метална запушалка, защитена от отваряне от деца и пластмасова мерителна чашка.

Общото количество разтворена суспензия е 100 ml за Augmentin powd. 156 mg/5 ml Augmentin powd. 312 mg/5 ml и 70 ml за Augmentin powd. 457 mg/5 ml.

6.6. Препоръки при употреба

За приложение на суспензии при деца под 3 месеца трябва да се използва градуирана спринцовка, позволяваща определянето на точни и еднакви количества от лекарството.

За приложение при деца до 2 години суспензиите могат да се разреждат до половин концентрация с вода.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Beecham Group p.l.c.,
980, Great West Road, Brentford,
Middlesex, TW8 9GS, UK

8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 ЗЛАХМ

Augmentin powd. 156 mg/5 ml - № 20000317/08.06.2000

Augmentin powd. 312 mg/5 ml - № 20000318/08.06.2000

Augmentin powd. 457 mg/5 ml - № 9900089/01.07.2004



9. Дата на първо разрешение за употреба на лекарствения продукт

Augmentin powd. 156 mg/5 ml - 23.02.93 г.

Augmentin powd. 312 mg/5 ml - 1993 г.

Augmentin powd. 457 mg/5 ml - 22.03.1999 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста

21.01.2005 г.

