

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 2311 / 18.06.08

Одобрено: 18/ 03.05.08

1. Име на лекарствения продукт

AUGMENTIN SR

2. Количествен и качествен състав

Количество на лекарственото вещество	Съотношение	Съдържание на amoxicillin (в mg) под формата на amoxicillin trihydrate	Съдържание на amoxicillin (в mg) под формата на amoxicillin sodium	Съдържание на clavulanate (в mg) под формата на potassium clavulanate
1062,5 mg	16:1	562,5	437,5	62,5

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетки с удължено освобождаване.

4. Клинични данни

AUGMENTIN SR (бета-лактамният антибиотик amoxicillin, комбиниран с бета-лактамазния инхибитор clavulanate) е антибиотично средство с широк спектър на действие срещу често срещани бактериални патогени в общата и в болничната практика. Бета-лактамазното инхибиторно действие на clavulanate разширява спектъра на amoxicillin за обхващане на по-широк кръг от микроорганизми, включително и на много от резистентните към други бета-лактамни антибиотици.

AUGMENTIN SR е под формата на таблетки с удължено освобождаване, което осигурява разширяване на фармакокинетичния профил на amoxicillin. Формулирането на AUGMENTIN SR разширява спектъра на AUGMENTIN с включване на голяма част от *S. pneumoniae*, при които резистентността се медира от пеницилин-свързващи протеини (пеницилин-резистентни *S. pneumoniae*, PRSP).

4.1. Терапевтични показания

AUGMENTIN SR е показан за краткотрайно лечение на следните бактериални инфекции, причинени от чувствителни към AUGMENTIN SR микроорганизми:

Инфекции на дихателните пътища напр. пневмония, придобита в обществото, остри екзацербации на хроничен бронхит и остър бактериален синусит, причинявани обикновено от *Streptococcus pneumoniae* (включително пеницилин-резистентни



S. pneumoniae - PRSP), *Haemophilus influenzae**, *Moraxella catarrhalis** и *Streptococcus pyogenes*.

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

Подробен списък на чувствителните микроорганизми е представен в раздел 5.1. Фармакодинамични свойства.

Инфекциите, причинени от чувствителни към амоксицилин микроорганизми могат да се лекуват с AUGMENTIN SR, поради съдържащия се в него амоксицилин. Поради тази причина с AUGMENTIN SR могат да бъдат лекувани смесени инфекции, причинени от чувствителни към амоксицилин микроорганизми и от бета-лактамаза продуциращи микроорганизми, чувствителни към амоксицилин-clavulanate. Установено е, че AUGMENTIN SR е ефикасен срещу щамове на *S. pneumoniae*, резистентни към penicillin (penicillin MIC \geq 2 mg/l) (виж точка 5.1. Фармакодинамични свойства).

AUGMENTIN SR е показан за профилактика на локални инфекциозни усложнения, свързани със зъбни хирургични интервенции.

4.2. Дозировка и начин на приложение

С цел оптимална резорбция се препоръчва прием на AUGMENTIN SR в началото на храненето.

Лечението не трябва да продължава повече от 14 дни без повторен преглед.

Таблетките AUGMENTIN SR са с делителна черта, което позволява счупване на таблетката на две половини за улесняване на поглъщането ѝ. Възможността за счупване на таблетката не е с цел намаляване на дозата на лекарството – двете половини на таблетката трябва да бъдат приети по едно и също време. Препоръчаната доза на AUGMENTIN SR е две таблетки два пъти дневно.

- **Възрастни (на и над 16 години)**

Инфекции на дихателните пътища: 2 таблетки два пъти дневно за 7 до 10 дни, включително:

Пневмония, придобита в обществото	2 таблетки два пъти дневно за 7 до 10 дни
Остри екзацербации на хроничен бронхит	2 таблетки два пъти дневно за 7 дни
Остър бактериален синусит	2 таблетки два пъти дневно за 10 дни

Профилактика на локални инфекциозни усложнения, свързани със зъбни хирургични интервенции: 2 таблетки два пъти дневно за 5 дни. Приемът трябва да започне в рамките на три часа след хирургичната интервенция.

- **Деца**

AUGMENTIN SR е предназначен за приложение само при възрастни над 16 години.



- **Пациенти в напреднала възраст**
Не е необходима промяна на дозата.
- **Нарушение на бъбречната функция**
Не е необходима промяна на дозата при пациенти с креатининов клирънс ≥ 30 ml/min.
Не се препоръчва приложението на AUGMENTIN SR при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min.
- **Хемодиализа**
Не се препоръчва прилагането на AUGMENTIN SR при пациенти на хемодиализа.
- **Нарушение на чернодробната функция**
Лекарството трябва да се дозира внимателно, а чернодробната функция трябва да се мониторира на постоянни интервали от време. Няма достатъчно данни, въз основа на които да се дадат препоръки за дозирането.

4.3. Противопоказания

AUGMENTIN SR е противопоказан:

- при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към бета-лактамни антибиотици, напр. пеницилини и цефалоспорини.
- при пациенти с анамнеза за жълтеница/чернодробна дисфункция, свързана с предшестващ прием на amoxicillin-clavulanate.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди започване на лечение с AUGMENTIN SR, пациентът трябва да се разпита внимателно по отношение на по-рано проявявани реакции на свръхчувствителност към пеницилини или цефалоспорини.

При пациенти, лекувани с пеницилин, са наблюдавани сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактоидни). Появата на тези реакции е по-вероятна при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин. При поява на алергична реакция лечението с AUGMENTIN SR трябва да се прекъсне и да се назначи подходяща алтернативна терапия. Сериозните анафилактоидни реакции налагат незабавно лечение по спешност с адреналин. Може да се наложи също прилагане на кислород, интравенозни кортикостероиди и осигуряване на проходимост на дихателните пътища, включително интубация.

При подозрение за инфекциозна мононуклеоза приложението на AUGMENTIN SR трябва да се избягва, тъй като при това заболяване след употреба на amoxicillin се наблюдава поява на морбилиформен обрив.

Продължителната употреба може понякога да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми.

При пациенти, лекувани с amoxicillin-clavulanate, рядко е наблюдавано удължаване на протромбиновото време. При едновременно приложение на антикоагуланти се налага подходящо проследяване на този показател.



Не се налага промяна на дозата на AUGMENTIN SR при пациенти с креатининов клирънс ≥ 30 ml/min, а при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min приложението му не е препоръчително.

При пациенти с намалено отделяне на урина много рядко е наблюдавана кристалурия, главно при парентерално лечение. По време на прилагането на високи дози amoxicillin, се препоръчва поддържане на адекватен прием на течности и отделяне на урина с цел да се намали рискът от амоксицилинова кристалурия (виж точка 4.9).

AUGMENTIN SR трябва да се прилага внимателно при пациенти с данни за нарушение в чернодробната функция.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Не се препоръчва едновременна употреба на продукта с probenecid. Probenecid намалява бъбречната тубулна секреция на amoxicillin. Едновременното приложение с amoxicillin-clavulanate може да доведе до удължаване на наличието и повишаване нивата на amoxicillin в кръвта, но не и на клавулановата киселина.

Приложението на allopurinol по време на лечение с amoxicillin може да повиши риска от поява на кожни алергични реакции. Няма данни за ефектите при съвместен прием на amoxicillin-clavulanate и allopurinol.

Както и останалите широкоспектърни антибиотици, amoxicillin-clavulanate може да въздейства върху чревната флора, като доведе до по-слаба реабсорбция на естрогени и намалена ефикасност на комбинираните перорални контрацептиви.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Изпитвания върху репродуктивността при животни (при мишки и плъхове в дози до 10 пъти по-високи от използваните при хора) с перорално или парентерално приложен AUGMENTIN не са показали тератогенни ефекти. При единично изпитване при жени с претерминално, преждевременно разкъсване на m. fetalis (pPROM), се съобщава, че профилактичното приложение на AUGMENTIN може да е свързано с повишен риск от некротизиращ ентероколит при новородени. Както при всички други лекарства, приложението му по време на бременност трябва да се избягва, освен ако лекарят не прецени, че е необходимо.

Кърмене

AUGMENTIN може да се прилага през периода на кърмене. С изключение на риска от сенсibiliзиране, свързан с екскрецията на минимални количества от лекарството в кърмата, не са установени други вредни ефекти върху кърмачето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Данни от обширни клинични изпитвания са използвани за определяне на честотата на нежеланите лекарствени реакции-от много често до редки. Честотата на всички други нежелани лекарствени реакции (т.е., тези които се наблюдават при



<1/10 000 души) е определена главно по данни от постмаркетингови проучвания и се отнася по-скоро до ниво на съобщаемост, отколкото до реална честота.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани според честотата по следния начин:

Много чести $\geq 1/10$
Чести $\geq 1/100$ и $< 1/10$
Не чести $\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$
Редки $\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$
Много редки $< 1/10\ 000$.

Инфекции и инфестации

Чести Генитална кандидоза, кандидоза по кожа и лигавици.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки Обратима левкопения (включително неутропения) и тромбоцитопения.

Много редки Обратима агранулоцитоза и хемолитична анемия.
Удължаване на времето на кръвене и на протромбиновото време (виж точка 4.4).

Нарушения на имунната система

Много редки Ангионевротичен оток, анафилаксия, синдром, подобен на серумна болест, хиперсензитивен васкулит

Нарушения на нервната система

Не чести Замаяност, главоболие
Много редки Обратима хиперактивност, гърчове.

Стомашно-чревни нарушения

Много чести Диария.
Чести Гадене, коремна болка.
Не чести Повръщане, нарушено храносмилане.
Много редки Антибиотичен колит (включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит).
Промяна в цвета на езика, в някои случаи черно оцветяване (black hairy tongue).

Хепато-билиарни нарушения

Не чести Умерено повишаване на AST и/или ALT е установено при пациенти, лекувани с антибиотици от групата на бета-лактамите, но значението на тези промени не е изяснено.

Много редки Хепатит и холестатична жълтеница. Такива реакции са били установявани и след приложение на други пеницилини и цефалоспорини.

Реакции от страна на черния дроб са съобщавани предимно при мъже и при пациенти в напреднала възраст и могат да бъдат свързани с по-продължително лечение.



Признаци и симптоми обикновено се наблюдават по време на или малко след лечението, но в някои случаи те могат да се изявят няколко седмици след прекъсване на лечението. Тези нарушения най-често са обратими. Реакциите от страна на черния дроб могат да бъдат тежки и при изключително редки обстоятелства е наблюдаван смъртен изход. Такива случаи са наблюдавани почти винаги при пациенти със сериозно съпътстващо заболяване или при приемачи едновременно други лекарства, за които е известно, че могат да доведат до потенциални чернодробни реакции.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Не чести Кожни обриви, сърбеж, уртикария

Редки Erythema multiforme

Много редки Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, булезен ексфолиативен дерматит, остра генерализирана екзантематозна пустулоза.

Ако се появят реакции на свръхчувствителност от страна на кожата, лечението трябва да се преустанови.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки Интерстициален нефрит, кристалурия (виж точка 4.9).

4.9. Предозиране

Симптоми

Предозирането може да доведе до симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт и до нарушение във водно-електролитния баланс.

Наблюдавана е амоксицилинова кристалурия, в някои случаи водеща до бъбречна недостатъчност (виж точка 4.4).

Лечение

Лечението на симптомите от страна на гастроинтестиналния тракт е симптоматично, като трябва да се обърне специално внимание на водно-електролитния баланс.

AUGMENTIN може да се отстрани от циркулацията с хемодиализа.

Лекарствена злоупотреба и зависимост

Лекарствена зависимост, пристрастяване и злоупотреба не са наблюдавани като проблем при приема на този продукт.

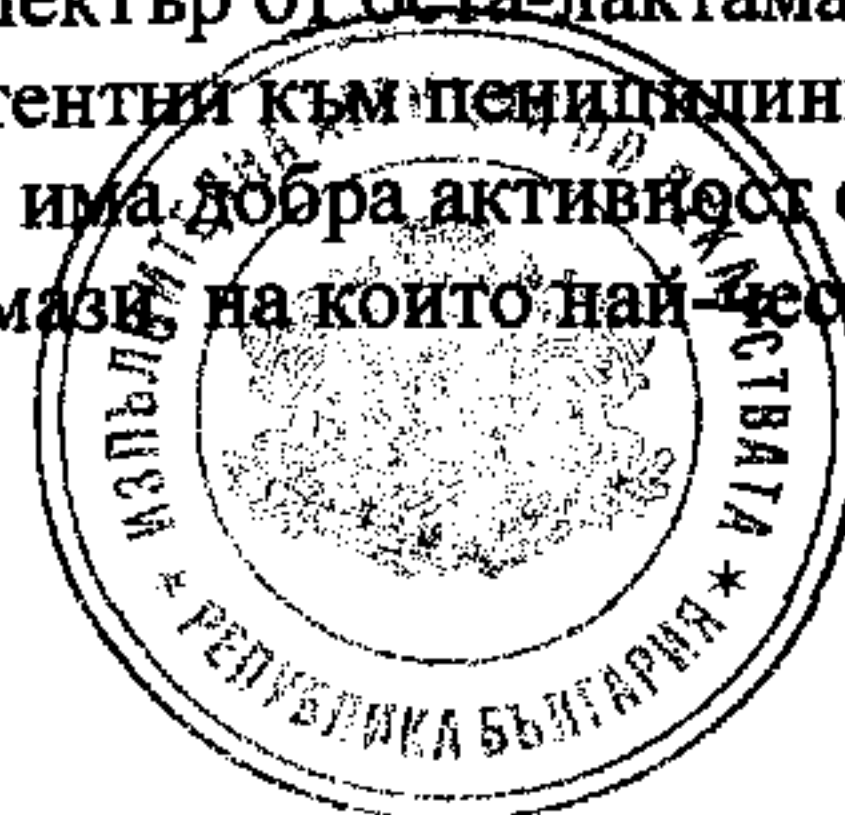
5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Antibacterials, АТС code: J01C R02

Amoxicillin е полусинтетичен антибиотик с широк спектър на антибактериално действие срещу много грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми. Амоксицилин обаче може да бъде разрушен от бета-лактамазите и затова спектърът 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 SR е под формата на таблетки с удължено освобождаване, което осигурява разширен фармакокинетичен профил на amoxicillin. AUGMENTIN SR разширява спектъра на amoxicillin-clavulanate като се включват голяма част от *S.pneumoniae*, при които резистентността е медирана penicillin-свързващите протеини (penicillin-резистентни *S.pneumoniae* или PRSP).

AUGMENTIN SR е бактерициден към широк спектър от микроорганизми (виж таблицата за чувствителност, представена по-долу).

Микроорганизми	Чувствителни	С умерена чувствителност	Резистентни
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 4 mg/l	8 mg/l	≥ 16 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 4/2 mg/l	-	≥ 8/4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4/2 mg/l	-	≥ 8/4 mg/l
<i>Staphylococcus aureus (MSSA)#</i>	≤ 4/2 mg/l	-	≥ 8/4 mg/l
<i>Klebsiella pneumoniae#</i>	≤ 8/4 mg/l	16/8mg/l	≥ 32/16 mg/l

Чувствителност

Чувствителни грам-положителни аероби:

- Staphylococcus aureus (MSSA)# **
- Staphylococcus epidermidis (MSSE)#*
- Streptococcus pneumoniae* (включително PRSP & macrolide-резистентните) *
- Streptococcus pyogenes **
- Streptococcus* от групата Viridans*

Чувствителни грам-положителни анаероби:

- Peptostreptococcus anaerobius*
- Peptostreptococcus magnus*
- Peptostreptococcus micros*

Чувствителни грам-отрицателни аероби:



Haemophilus influenzae[#] *
Haemophilus parainfluenzae[#] *
Klebsiella pneumoniae[#] *
Moraxella catarrhalis[#] *

Чувствителни грам-отрицателни

анаероби:

Bacteroides fragilis[#]
Eikenella corrodens[#]
Fusobacterium nucleatum[#]
Porphyromonas sp.
Prevotella sp.

[#] Някои бактерии от тези видове произвеждат бета-лактамаза, която ги прави нечувствителни към действието на амоксицилин, приложен самостоятелно.

* В клинични изпитвания е установена бактериална ерадикация.

Допълнителна информация

Кръстосана резистентност: Амоксицилин може да покаже кръстосана резистентност към други бета-лактами, към комбинации от бета лактам/бета-лактамазен инхибитор и цефалоспорини.

Механизми на резистентност: Клавулановата киселина предпазва срещу резистентност, медирана от определени бета-лактамазни ензими.

AUGMENTIN SR подобрява ефикасността срещу микроорганизми с резистентност, медирана от модифицирани протеини, свързващи се с пеницилина (penicillin-binding proteins (PBPs)).

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция:

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

Фармакокинетичните резултати, получени за амоксицилин и клавуланова киселина, при прилагането на AUGMENTIN SR 2 пъти по 1000/62,5 mg на здрави доброволци, в началото на храненето, са представени по-долу:

Средни фармакокинетични параметри						
Приложено лекарство	Доза (в mg)	T>MIC [#] h (%)	C _{max} (mg/l)	T _{max} (h)	AUC	T _{1/2} (h)
<i>Amoxicillin</i>						



AUGMENTIN SR Amoxicillin- clavulanate SR 1000/62.5mg x 2	2000	5.9 (49.4)	17.0	1.50	71.6	1.27
<i>Clavulanate</i>						
AUGMENTIN SR Amoxicillin- clavulanate SR 1000/62.5mg x 2	125	ND	2.05	1.03	5.29	1.03

*ND – не определена стойност

за MIC = 4 mg/l

Формата на AUGMENTIN SR с удължено освобождаване има уникален фармакокинетичен/фармакодинамичен профил. Полученото с AUGMENTIN SR T>MIC не може да бъде постигнато със същата доза под формата на таблетки с незабавно освобождаване.

Разпределение:

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

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 свързват с протеини.

Изследванията с животни показват, че нито един от компонентите не се натрупва в някой от органите.

Амоксицилин, подобно на повечето пеницилини, може да премине в майчиното мляко. Незначителни количества клавуланова киселина също могат да бъдат открити в кърмата. С изключение на риска от сенсibiliзиране, свързан с екскрецията на минимални количества от лекарството в кърмата, не са установени вредни ефекти за кърмачето.

Репродуктивни изпитвания при животни са показали, че както амоксицилин, така и клавулановата киселина, преминават през плацентарната бариера. Въпреки това, няма доказателства за нарушен фертилитет или вреда за плода.

Метаболизъм

Амоксицилин се екскретира частично в урината под формата на неактивна пеницилоева киселина в количества, еквивалентни на 10-25 % от началната доза. При човека клавулановата киселина се метаболизира почти изцяло до 2,5-dihydro-4-(2-hydroxyethyl)-5-oxo-1H-pyrrolo-3-carboxylic acid и 1-amino-4-hydroxy-butan-2-one, които се елиминират с урината и фекалиите, както и под формата на въглероден диоксид в издишвания въздух.



Елиминиране:

Както и при другите пеницилини, основният път на елиминиране на амоксицилин е чрез бъбреците, докато клавулановата киселина се отделя както по ренални, така и по екстраренални механизми.

В по-предишни изпитвания е установено, че приблизително 60-70 % от амоксицилина и 40-65 % от клавулановата киселина се отделят в урината непроменени. Едновременна употреба на probenecid забавя екскрецията на амоксицилина, но не забавя бъбречната екскреция на клавулановата киселина (виж точка 4.5).

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

Помощни вещества
Слой на таблетката с незабавно освобождаване <i>Immediate release layer</i>
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат
Безводен колоиден силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Слой на таблетката с удължено освобождаване <i>Sustained release layer</i>
Микрокристална целулоза
Ксантанова гума
Лимонена киселина
Безводен колоиден силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Филмово покритие
Хипромелоза бсп
Хипромелоза 15сп
Титанов диоксид



Полиетиленгликол 3350
Полиетиленгликол 8000

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

24 месеца.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

Първична опаковка: Блистерни стрипове (Al lidding foil/polyamide film/Al foil/PVC or polypropylene film).

Вторична опаковка: Картонена кутия.

Количество в опаковка: 28 или 40 таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални предпазни мерки.

7. Притежател на разрешението за употреба

ГлаксоСмитКлайн ЕООД

ул. Димитър Манов бл.10

1408 София

България

8. Номер(а) на разрешението за употреба

20060523

9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба

Дата на първо разрешение: 05 октомври 2006 г.

10. Дата на актуализиране на текста

Януари 2008 г.

