

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amoksiklav® 875/125 mg film-coated tablets
Амоксиклав® 875/125 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	2600 / 23.07.08
Датум	19/17.06.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 875 mg амоксицилин (*amoxicillin*), под формата на амоксицилин трихидрат (*amoxicillin trihydrate*) и 125 mg клавуланова киселина (*clavulanic acid*), под формата на калиев клавуланат (*potassium clavulanate*). Съотношението е 7:1.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки - бели до почти бели елипсоидни таблетки със скосени ръбове, надпис 875/125 от едната страна и АМС от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на бактериални инфекции, причинени от Грам-отрицателни и Грам-положителни резистентни на амоксицилин микроорганизми, продуциращи бета-лактамази, които обаче са чувствителни на комбинацията от амоксицилин и clavulanic acid.

Подходящ за лечение на следните инфекции, за които се знае или предполага, че се дължат на чувствителни на Amoksiklav микроорганизми (вж. точка 5.1.):

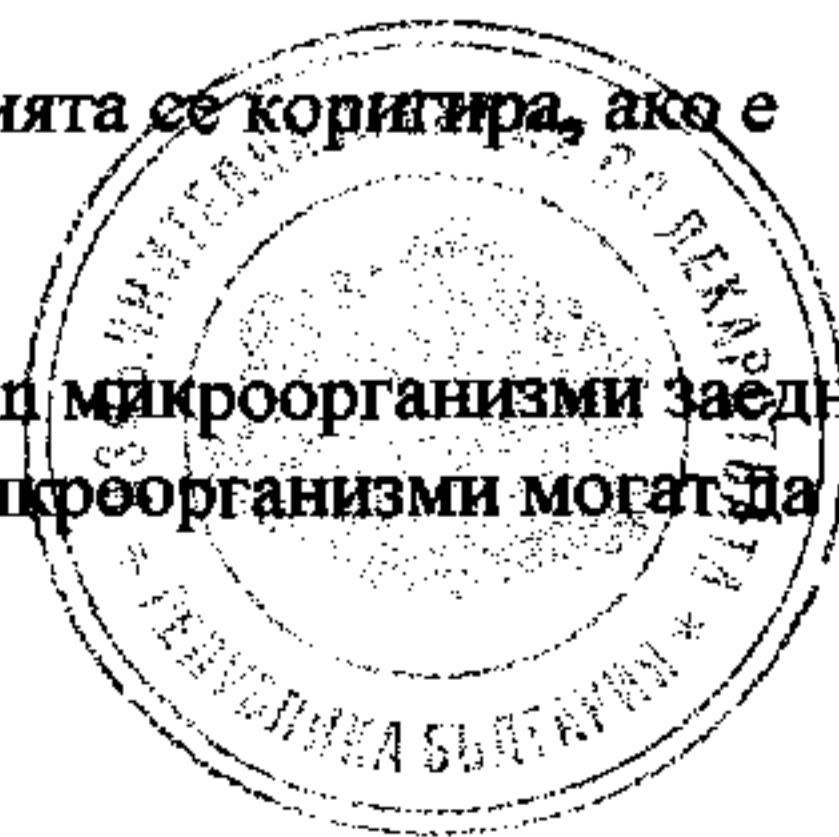
- инфекции на горните дихателни пътища (уши, нос, гърло) като синусит, възпаление на средното ухо, рецидивиращ тонзилит;
- инфекции на долните дихателни пътища като екзацербация на хроничен бронхит и бронхопневмония;
- генитоуринарни и абдоминални инфекции като цистит (особено рецидивиращ или усложнен, с изкл. на простатит), септичен аборт, тазов или пуерперален сепсис и интраабдоминален сепсис;
- инфекции на кожата и меките тъкани като целулит, ухапване от животно и тежки дентални абсцеси с прогресиращ целулит.

Списък с чувствителните организми е представен в т. 5.1.

За да се определи патогенния микроорганизъм и неговата чувствителност към Amoksiklav, трябва да бъде направена антибиограма. Ако има причина да се счита, че инфекцията се дължи на някои от по-долу изброените бета-лактамаза продуциращи микроорганизми, терапията може да бъде започната преди получаване на резултатите от антибиограмата.

След като резултатите от антибиограмата са известни, терапията се коригира, ако е необходимо.

Смесени инфекции, причинени от чувствителни на амоксицилин микроорганизми заедно с чувствителни на Amoksiklav бета-лактамаза продуциращи микроорганизми могат да се



третират с Amoksiklav. Такива инфекции не изискват добавянето на друг антибиотик, устойчив на бета-лактамази.

Трябва да се съобразяват официалните местни ръководства за правилна употреба на антибактериалните средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и подрастващи (над 12 години и с телесно тегло над 40 kg):

Обичайната дневна доза е 1 филмирана таблетка от 1000 mg два пъти дневно (на всеки 12 часа).

Деца под 12 години:

Не се препоръчва тази лекарствена форма.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

- лека степен на увреждане (креатининов клирънс >30 ml/min): няма промяна в дозировката.
- тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <10 ml/min): не се препоръчва.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Прилага се с повишено внимание. Чернодробната функция трябва да се мониторира редовно. Опитът от употребата на продукта при чернодробна недостатъчност е недостатъчен, за да се даде препоръка за дозировката.

Amoksiklav не трябва да се прилага при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, както и при пациенти, при които чернодробната недостатъчност се е появила при предишна терапия с Amoksiklav.

Начин на приложение

Препоръчва се amoxicillin/clavulanic acid да се приема непосредствено преди хранене, за да се избегне стомашно-чревното неразположение.

Продължителност на приложение

По правило Amoksiklav се прилага до 3-4 дни след подобряване на симптомите и трябва да продължи поне до минималния препоръчителен период на лечение. Лечението не трябва да продължава повече от 14 дни без преглед от лекар.

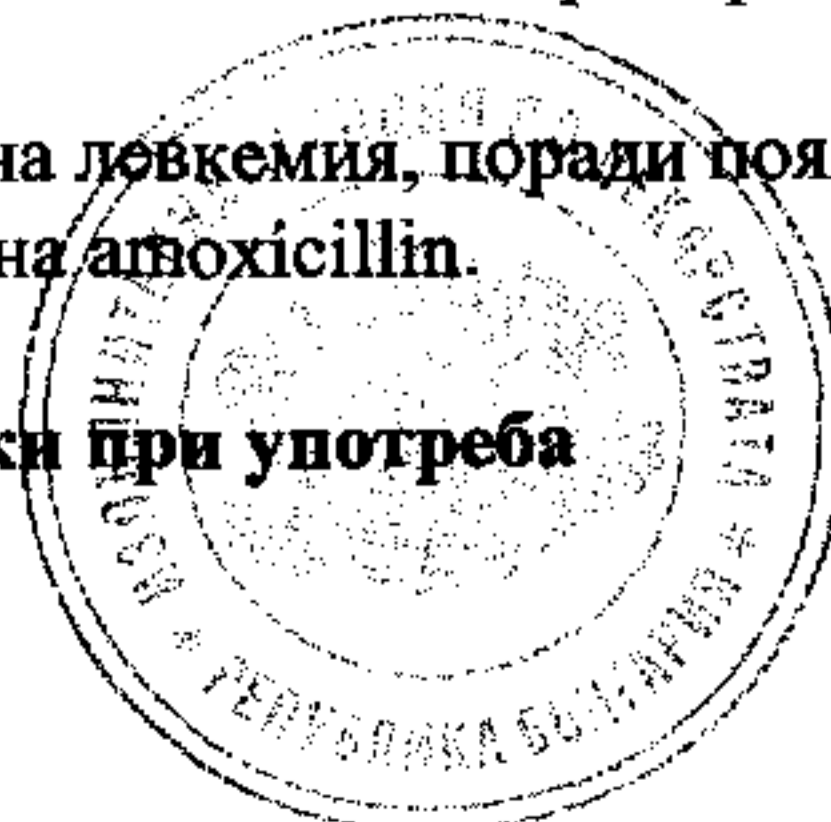
При лечение на инфекции с бета-хемолитични стрептококи за превенция на късни усложнения (напр. ревматизъм, гломерулонефрит) се препоръчва поне 10 дневно лечение с Amoksiklav.

4.3 Противопоказания

Amoksiklav е противопоказан при:

- пациенти с доказана свръхчувствителност към амоксицилин, клавуланова киселина или към някоя от другите съставки на продукта;
- пациенти с анамнеза за алергични реакции към други бета-лактамни антибиотици като пеницилини и цефалоспорини. При пациенти, свръхчувствителни към пеницилин са съобщавани тежки и понякога фатални алергични реакции. Затова преди назначаване на терапия, пациента се разпитва внимателно за предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини и други вещества.
- пациенти с тежко функционално чернодробно нарушение и с анамнеза за асоциирана с пеницилини или amoxicillin/clavulanic acid холестатична жълтеница/чернодробна дисфункция.
- пациенти с инфекциозна мононуклеоза или лимфоцитна левкемия, поради поява на морбилиформен обрив, който се свързва с употребата на amoxicillin.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Amoksiklav притежава характерната ниска токсичност на пеницилиновата група антибиотици, но при продължителна терапия се препоръчва периодично оценяване на системните функции на органите, вкл. бъбречна, чернодробна и хемопоетична.

Amoksiklav трябва да се предписва внимателно на пациенти с тежки алергични реакции или астма, тъй като е по-вероятно да проявят алергична реакция.

Amoksiklav трябва да се назначава с повишено внимание при пациенти с бъбречни нарушения. Необходимо е дозата да се намали или да се увеличи интервалът между приемите в зависимост от степента на увреждане и телесното тегло на пациента. Amoksiklav не се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс < 10 ml/min.

При пациенти с нарушена чернодробна функция дозата трябва да бъде определена внимателно и чернодробната функция да се мониторира редовно. Чернодробни нарушения могат да се появят и няколко седмици след прекратяване на лечението.

Пациенти с тежки стомашно-чревни нарушения с повръщане и/или диария не трябва да приемат таблетките, тъй като не може да се осигури достатъчна резорбция.

При почти всички антибактериални агенти се съобщава псевдомембранозен колит, вариращ като тежест от лек до животозастрашаващ. Важно е да бъде разпозната диагнозата при пациенти, получили тежка и продължителна диария след прием на антиинфекциозен агент. Лекарства, забавящи перисталтиката са противопоказани.

При продължителна терапия (както и при други широкоспектърни антибиотици) е възможно да възникне суперинфекция с резистентни бактерии и гъби (*Pseudomonas spp.*, *Candida albicans*), която изисква прекратяване на лечението и включване на заместителна/допълнителна терапия.

Рядко при пациенти с намалено отделяне на урина се наблюдава кристалурия, главно при парентерално приложение на амоксицилин/клавуланска киселина. При приложение на високи дози амоксицилин се препоръчва поддържане на задоволителен прием на течности и отделяне на урина, за да се намали вероятността от кристалурия (вж. 4.9. Предозиране). При лечение с високи дози амоксицилин може да преципитира в уретралните катетри, затова е нужно те да бъдат проверявани.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Amoksiklav не трябва да се комбинира с някои бактериостатични химиотерапевтици/антибиотици (като хлорамфеникол, макролиди, тетрациклини или сулфонамиди) поради наблюдаван *in vitro* антагонистичен ефект.

Едновременната употреба с алопуринол увеличава риска от поява на кожен обрив, предизвикан и от двата продукта.

Едновременното приложение на Amoksiklav и метотрексат увеличава токсичността на метотрексата (левкопения, тромбоцитопения, кожни язви).

Probenecid инхибира тубулната секреция на амоксицилин. Едновременната им употреба може да доведе до повишени и за продължително време нива в кръвта на амоксицилин, но не и на *clavulanic acid*.

Както другите широкоспектърни антибиотици, Amoksiklav може да намали ефекта на пероралните контрацептиви.



В отделни случаи лекарството може да причини удължаване на протромбиновото време, поради което е необходимо внимание при едновременното прилагане на Amoksiklav и перорални антикоагуланти.

Аминопеницилините могат да понижат плазмената концентрация на sulfasalazin.

Възможно е повишаване на резорбцията на digoxin при едновременно приложение с amoxicillin/clavulanic acid.

Amoksiklav не трябва да се използва едновременно с disulfiram.

Влияние върху резултатите от лабораторни тестове

Пероралното приложение на Amoksiklav води до висока концентрация на амоксицилин в урината, което дава фалшива положителна реакция за глюкоза в урината с *реагент на Бенедикт* (Benedict's reagent) или *Фелингов разтвор*. За определянето на глюкоза се препоръчва глюкозооксидазен тест. По подобен начин може да се повлияе и теста за уробилиноген. Възможно е фалшиво позитивиране на *теста на Кумбс* (Coombs test). Прилагането на ампицилин при бременни жени е довело до преходно понижаване на плазмените концентрации на тоталния свързан естриол, естриол-глюкуронид, свързан естрион и естрадиол. Такъв ефект може аналогично да се наблюдава при amoxicillin и Amoksiklav.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Данни от 560 експозирани бременности не показват нежелани ефекти на amoxicillin/clavulanic acid върху бременността или върху здравето на фетуса/новороденото. Въпреки това единично проучване при жени с преждевременна руптура на амниона съобщава, че профилактично лечение с amoxicillin/clavulanic acid може да бъде свързано с повишен риск от некротизиращ ентероколит при новородени. За предклиничните данни вж. точка 5.3. Като предпазна мярка се препоръчва употребата на Amoksiklav по време на бременност да става само след като лекаря прецени, че потенциалните ползи надвишават възможните рискове.

Кърмене

Комбинацията amoxicillin/clavulanic acid може да се прилага през периода на кърмене. С изключение на риска от сенсibiliзиране, свързан с отделянето на следи от лекарството в майчиното мляко, не са известни вредни ефекти за кърмачето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

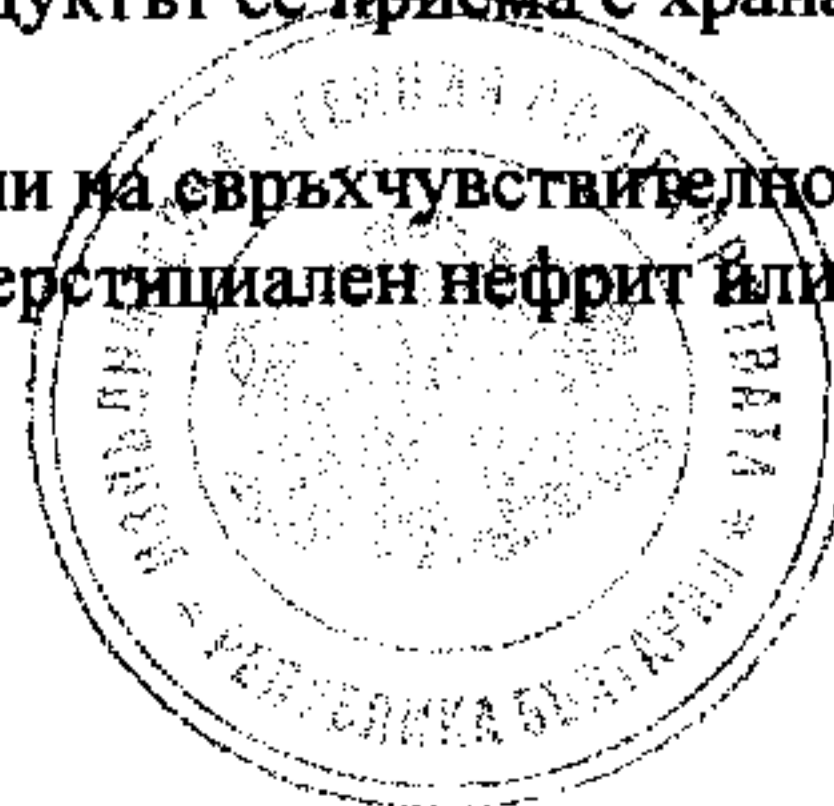
Amoxicillin/clavulanic acid повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Amoxicillin/clavulanic acid рядко се асоциира с нежелани реакции като обърканост, замаяност и гърчове, които могат да влошат способността за шофиране и безопасна работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, възникващи при лечение с amoxicillin/clavulanic acid са най-общо леки и преходни, а риска от проявата им е по-малък от 13%. Най-честите нежелани реакции при перорално приложение са леки стомашно-чревни смущения (напр. диария, гадене) с честота 8,4%. Тези реакции могат да бъдат минимизирани, ако продуктът се приема с храна.

Лечението трябва да бъде прекратено при проява на реакции на свръхчувствителност, анафилактичен шок, костномозъчна токсичност, остър интерстициален нефрит или други тежки нежелани реакции.



Нежеланите реакции са класифицирани по органна специфичност и честота:

Много чести >1/10

Чести >1/100 и <1/10

Нечести >1/1 000 и <1/100

Редки >1/10 000 и <1/1 000

Много редки <1/10 000

Инфекции и инфестации

Чести генитални кандидози, кандидози на лигавицата и кожата

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Редки тромбоза, хемолитична анемия

Много редки левкопения, гранулоцитопения, неутропения, еозинофилия, тромбозопения, панцитопения, анемия, агранулоцитоза, миелосупресия, удължаване на времето на кръвене и протромбиновото време (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Тези явления са обратими след прекратяване на терапията.

Нарушения на нервната система

Редки замаяност, главоболие и конвулсии.

Стомашно-чревни нарушения

Чести гадене повръщане, диария, сърбеж около ануса.

Редки коремна болка, стоматит, антибиотик-асоцииран колит (вкл. псевдомембранозен колит и хеморагичен колит). Рядко е съобщавано повърхностно оцветяване на зъбите, главно при суспензиите. Добрата устна хигиена може да помогне за оцветяването на зъбите, което обикновено се премахва с четка за зъби.

Много редки потъмняване на езика

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки интерстициален нефрит, хематурия, кристалурия (вж. 4.9).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести кожен обрив, пруритус, уртикария

Редки еритема мултиформе

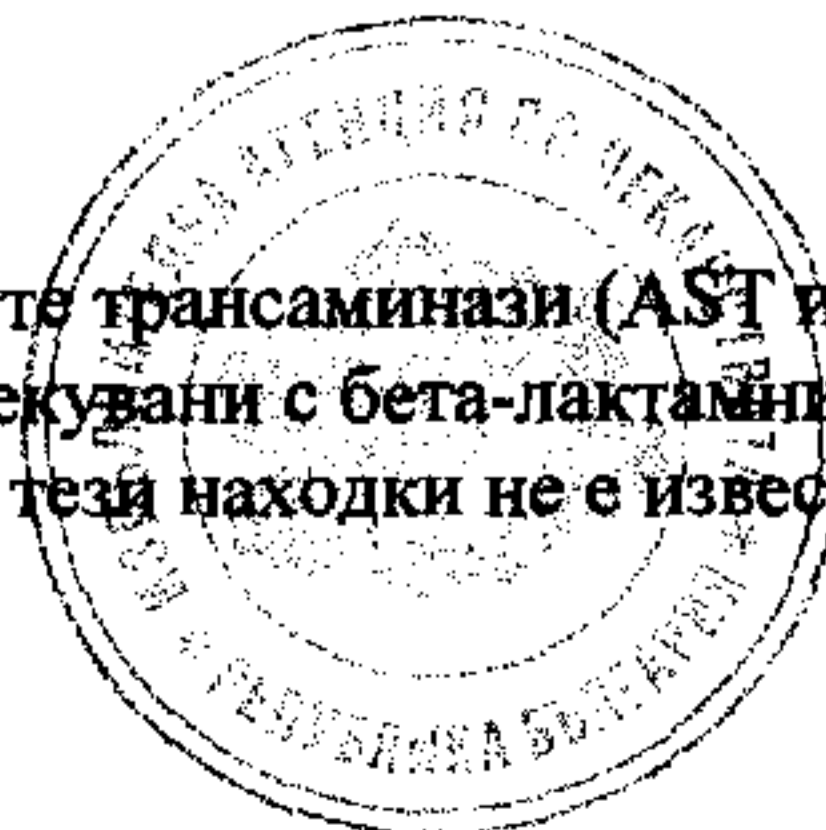
Много редки Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза, булозен ексфолиативен дерматит, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), синдром на Lyell
Ако възникне алергичен дерматит, лечението трябва да се прекрати.

Нарушения на имунната система

Много редки ангионевротичен оток, анафилаксия, синдром, подобен на серумна болест, алергичен васкулит, лекарствена треска. Сериозните анафилактоидни реакции изискват незабавно спешно лечение с адреналин. Възможно е също да изискват кислород, интравенозни стероиди и поддържане на дишането, вкл. интубиране.

Хепатобилиарни нарушения

Редки умерено повишаване на серумните трансминази (AST и/или ALT) е съобщено за пациенти, лекувани с бета-лактамини антибиотици, но значимостта на тези находки не е известна



Много редки

хепатит и холестатична жълтеница. Чернодробни реакции са съобщавани предимно при мъже и пациенти в напреднала възраст и може да се дължат на продължителна терапия. Признаците и симптомите обикновено възникват по време на или скоро след лечението, но понякога може да не се проявят до няколко седмици след спиране на лечението. Те са обратими. Чернодробните реакции могат да бъдат тежки и в изключително редки случаи да доведат до смърт. Такива тежки реакции почти винаги възникват при пациенти с тежко съпътстващо заболяване или приемащи едновременно и други лекарства с хепатотоксичен потенциал.

Психични нарушения

Много редки

хиперактивност, безпокойство, безсъние, обърканост, агресия

4.9 Предозиране

Симптоми на предозиране

Повечето от случаите на предозиране са били асимптоматични или са били проявени само стомашно-чревни симптоми като стомашна и коремна болка, повръщане и диария. Възможни са нарушения на водно-електролитния баланс. В по-малко случаи са наблюдавани обрив, свръхчувствителност или сънливост. Клиничните признаци на предозиране могат да включват също припадъци. Нарушено съзнание, мускулни фасцикулации, миоклонични гърчове, кома, хемолитични реакции, бъбречна недостатъчност и ацидоза са също възможни. В изключителни случаи може да възникне шок за 20 до 40 минути. Наблюдавана е кристалурия на амоxicillin, която в някои случаи води до бъбречна недостатъчност (вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Лечение на предозиране

В случай на предозиране терапията трябва да бъде прекратена и да се започне симптоматично лечение. В случай на тежко предозиране, пациентът трябва да се държи под наблюдение и в случай на необходимост се провежда подходящо лечение. В случай, че от приемането на лекарството още не са изминали 4 часа и няма никакви противопоказания, се предизвиква повръщане или промивка на стомаха и се назначава активен въглен за намаляване на резорбцията. Амоксицилин/калиев клавуланат може да бъде отстранен от организма чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

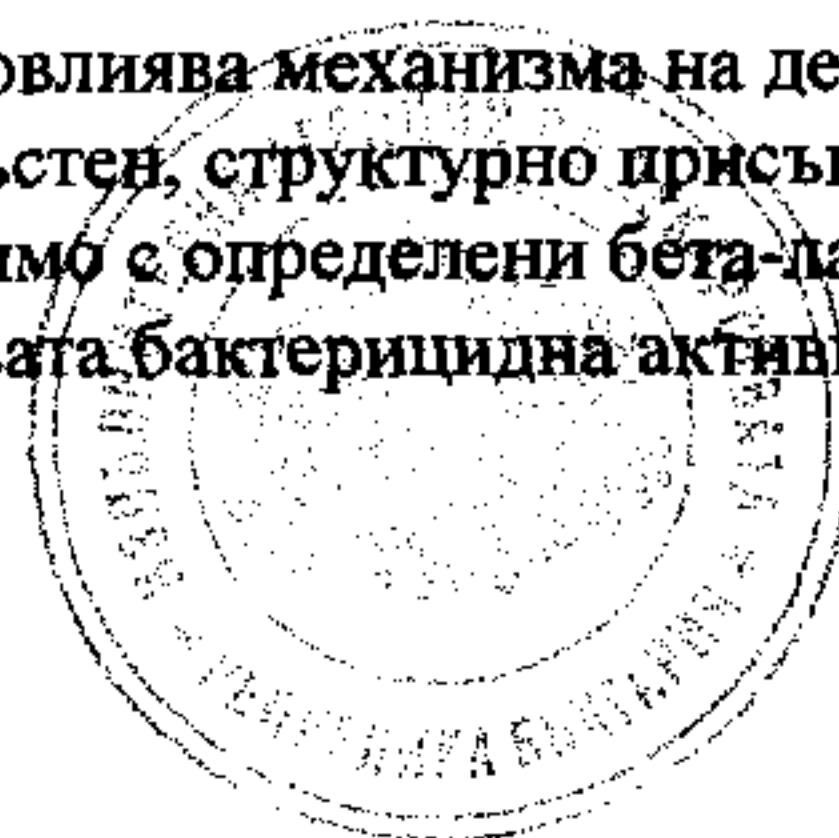
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: бета-лактамни антибиотици; комбинации на пеницилинови антибиотици с бета-лактамазни инхибитори
АТС код: J01CR02

Механизъм на действие

Амоксиклав е перорална антибактериална комбинация от полусинтетичния антибиотик амоxicillin и бета-лактамазния инхибитор clavulanic acid под формата на калиева сол. Амоxicillin е бактерициден. Той се захваща за бактериалните пеницилин-свързващи протеини и така потиска синтезата на бактериалната стена.

Клавуланатът има слаба антибактериална активност и не повлиява механизма на действие на амоxicillin. Клавулановата киселина има бета-лактамен пръстен, структурно присъщ на пеницилините и цефалоспорините. Той се свързва необратимо с определени бета-лактамази и защитава амоxicillin от инактивиране, като повишава неговата бактерицидна активност към



резистентните микроорганизми, продуциращи бета-лактамази, чувствителни на клавуланова киселина.

Граници на чувствителност

Границите на чувствителност са изразени чрез минималните инхибиторни концентрации (NCCLS 2004) на amoxicillin. Бактериите се считат чувствителни при $<4 \mu\text{g/ml}$ и резистентни при $>8 \mu\text{g/ml}$, докато *M. catarrhalis* бета-лактамаза негативни се считат чувствителни при $<0,25 \mu\text{g/ml}$ и резистентни при $>0,5 \mu\text{g/ml}$, а *H. influenzae* бета-лактамаза негативни се считат чувствителни при $<2 \mu\text{g/ml}$. *Str.pneumoniae* се считат чувствителни при MIC $<2 \mu\text{g/ml}$ и резистентни при $>8 \mu\text{g/ml}$.

Спектър на действие на amoxicillin/clavulanic acid:

Разпространението на резистентността може да варира географски и с времето за определени видове и местната информация за резистентността е необходима, особено при лечение на тежки инфекции.

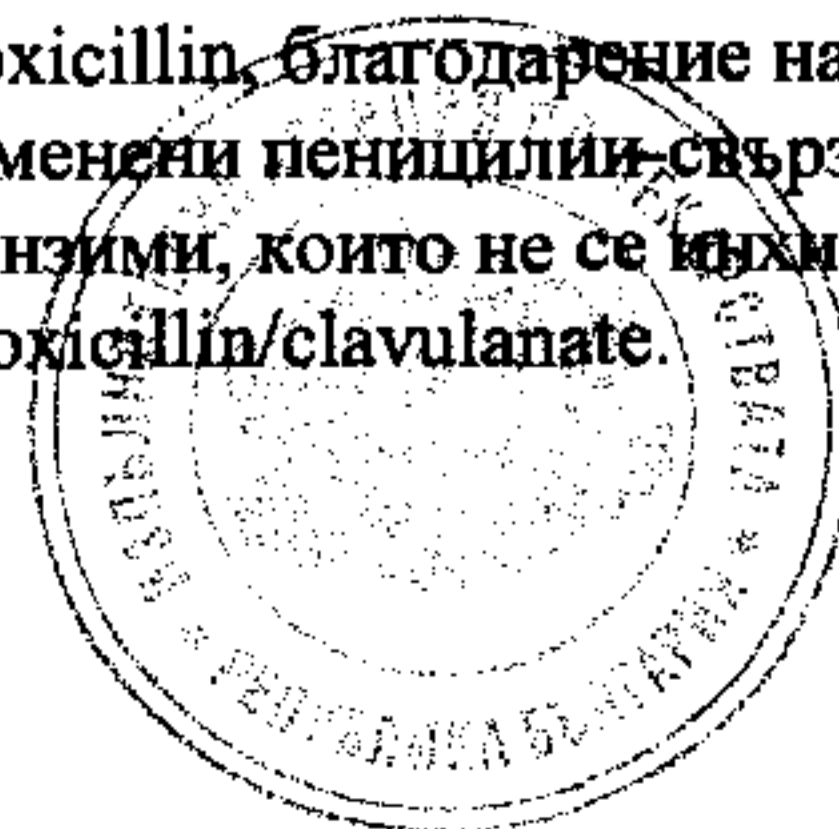
При необходимост трябва да се потърси съвет от експерт, когато местните данни за резистентността са такива, че използването на антимикробния агент при някои инфекции е спорно.

Обикновено чувствителни видове
<u>Грам-положителни</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>S. aureus</i> (метицилин-чувствителни) <i>S. pyogenes</i>
<u>Грам-отрицателни</u> <i>H. influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Анаероби</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблемна
<u>Грам-положителни</u> <i>S. pneumoniae</i> ⁺
<u>Грам-отрицателни</u> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>
Резистентни микроорганизми
<i>S. aureus</i> (метицилин-резистентни) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i>

⁺ Степента на резистентност варира в Европа

Резистентност

Микроорганизмите, които са нормално резистентни към amoxicillin, благодарение на небета-лактамаза-медирирани механизми (като непроницаемост, променени пеницилини-свързващи протеини или ефлукс-механизми) или чрез продуциране на ензими, които не се инхибират от клавулановата киселина също ще бъдат резистентни към amoxicillin/clavulanate.



5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Амоксицилин и калиев клавуланат се резорбират добре от стомашно-чревния тракт след перорално приложение: пиковите серумни нива се достигат до 1.0- 2.5 часа. Клавулановата киселина се резорбира добре след перорално приложение и нейните основни фармакокинетични параметри са подобни на тези на амоксицилина. Комбинирането на клавуланова киселина с амоксицилин не повлиява абсорбцията на никоя от активните субстанции. Пероралните бионаличности на амоксицилин и клавулановата киселина са съответно 90% и 60-75%.

Пероралната доза се резорбира максимално от празен стомах. Храната повлиява незначително резорбцията и Amoksiklav може да бъде приеман независимо от храненето. Резорбцията на калиевия клавуланат се повишава, когато Amoksiklav се приема в началото на храненето. За да се намали вероятността от стомашно-чревна непоносимост, Amoksiklav трябва да се приема непосредствено преди хранене.

Биологичният полуживот на амоксицилина е 78 минути, а този на клавулановата киселина е 60-70 минути.

Разпределение

Амоксицилин и клавулановата киселина се разпределят в повечето телесни течности и тъкани (бели дробове, плеврална течност, средно ухо, периназални синуси, тонзили, слюнка, бронхиални секрети, перитонеална течност, черен дроб, жлъчен мехур, простата, матка, яйчници, мускули, синовиална течност) с изкл. на мозък и спинална течност. Достигат се и високи уринни концентрации. Амоксицилин/клавуланова киселина преминават през плацентата и ниски концентрации се откриват в майчиното мляко. Амоксицилин и клавуланова киселина се свързват в минимална степен с плазмените протеини, съответно 17-20% и 22-30%.

Метаболизъм

Амоксицилин се метаболизира частично. Метаболитният път на калиевия клавуланат не е напълно известен, но е установено, че търпи значителен метаболизъм.

Елиминиране

Амоксицилин и клавуланова киселина се екскретират с урината, амоксицилин главно непроменен, а клавулановата киселина частично метаболизирана. Минимални количества са екскретирани с фецеса или с издишания въздух. Амоксицилин се екскретира главно чрез тубулна секреция и гломерулна филтрация. Лекарствения продукт се екскретира и в майчиното мляко. Калиевият клавуланат се екскретира чрез гломерулна филтрация. Елиминационният полуживот на амоксицилин при възрастни е от 1 до 1.5 часа и се удължава до 7.5 часа при пациенти с тежки бъбречни нарушения. Полуживотът на калиевия клавуланат при възрастни е около 1-1.5 часа и се удължава до 4.5 часа при пациенти с тежки бъбречни нарушения. И двете съставки се отстраняват веднага чрез хемодиализа и минимално чрез перитонеална диализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени изследвания, свързани с репродукцията при мишки и плъхове, с 10 пъти по-големи от човешките дози, установяват, че няма доказателства за намаляване на фертилността или увреждания върху фетуса.

Собствено проучване на острата токсичност не е показало токсичен ефект след перорално приложение на Amoksiklav. LD₅₀ и при мишки, и при плъхове е била > 5000 mg/kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Сърцевина: колоиден безводен силициев диоксид, кросповидон, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза.

Филмово покритие: хидроксипропилцелулоза, етилцелулоза, полисорбат 80, триетилцитрат, титанов диоксид Е 171, талк.

6.2 Несъвместимости

Няма известни.

6.3 Срок на годност

2 години.

Продуктът не трябва да се употребява след изтичане срока на годност, означен върху опаковката.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °С на сухо място, в оригиналната опаковка.

След употреба флаконът да се затвори добре.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Десикантът във флаконите с таблетките не трябва да се поглъща.

6.5 Данни за опаковката

Al/Al блистери в опаковки от 10 (2x 5), 14 (2 x 7), 20 (4 x 5)

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57, Ljubljana, Словения

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА

20010161

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

първо разрешаване - 19.01.2001

подновяване - 02.05.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2008

