

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-8613/08.03.04г	
651/24.02.04	<i>[Signature]</i>

1. Име на лекарствения продукт

Forcid Solutab 875 mg/125 mg

Форсид солутаб 875 mg / 125 mg

2. Качествен и количествен състав

1 таблетка съдържа : 875 mg amoxicillin под форма на amoxicillin trihydrate и 125 mg clavulanic acid под форма на potassium clavulantate. Помощните съставки са изброени в т. 6.1

3. Лекарствена форма

Диспергиращи се таблетки.

Те са кремави, продълговати таблетки с надпис "Yamanouchi logo" и код 425

4. Клинични данни

4.1 Показания

Лечение на бактериални инфекции, причинени от грам-отрицателни и грам-положителни микроорганизми, резистентни към амоксицилин поради бета-лактамазите, но чувствителни към комбинацията от амоксицилин и клавуланова киселина /виж.5.1/
Форсид Солутаб 875/125 е подходящ при:

- Инфекции на горните дихателни пътища /остър otitis media; остър синусит; рецидиви на тонзилит, при които предшестващото лечение с еритромицин или амоксицилин е било неуспешно



- Инфекции на долните дихателни пътища, особено тежки екзацербации на хроничен бронхит; бронхопневмония и лобарна пневмония, по-специално при рискови пациенти
- Инфекции на бъбреците и долните пикочо-полови пътища /с изключение на простатит/ особено при усложнени инфекции /напр. цистит и пиелонефрит/.
- Инфекции на кожата и меките тъкани

Преди да се предпише Форсид Солутаб 875/125 трябва да се провери наличната достъпна информация за предотвратяване на локалната резистентност и указанията за употреба на антибиотичите

4.2 Дозировка и начин на приложение

Продължителност на лечението

По правило Форсид Солутаб 875/125 се прилага още 3-4 дни след подобряване на клиничните симптоми. Лечение в продължение на най-малко 10 дни е показано при инфекции с бета-хемолитични стрептококи, за да се предотвратят късните усложнения /напр. ревматична атака , гломерулонефрит/. Все пак Форсид Солутаб 875/125 не трябва да се употребява повече от 14 дни без проследяване на чернодробните функции на пациента.

Дозировка

Възрастни, юноши и деца с телесно тегло над 40 kg

Обичайната доза е 875/125 mg 2 пъти дневно на всеки 12 часа.

Пациенти в напреднала възраст

Дозировката е както при възрастни.

Пациенти с бъбречни функционални смущения

При пациенти с бъбречна функционална недостатъчност елиминирането на клавуланова киселина и амоксицилин чрез бъбреците е забавено. Форсид Солутаб 875/125 може да се прилага само при пациенти със скорост на гломерулна филтрация >30 ml/min. В такъв случай не се налага адаптиране на дозировката.



Пациенти с чернодробни увреждания

Комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се прилага с внимание при пациенти с чернодробни увреждания. Трябва редовно да се проследява чернодробната функция. Все още няма достатъчно данни, въз основа на които да се приложи специална препоръка за дозиране.

Начин на приложение

За да се предотвратят възможните нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт, Форсид Солутаб 875/125 трябва да се приема в началото на храненето. Таблетките могат да се поглъщат цели с чаша вода или да се разтворят в половин чаша вода /най-малко 30 ml/, да се разбъркат добре и да се изпият.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към амоксицилин, клавуланова киселина или към някоя от помощните съставки
- Свръхчувствителност към други лактамни антибиотици като пеницилин и цефалоспорини
- Анамнестични данни за жълтеница или чернодробни функционални смущения, свързани с употребата на амоксицилин и клавуланова киселина
- При пациенти с лимфатична левкоза и инфекциозна мононуклеоза /жлезна треска/ рискът от поява на екзантема е по-висок, поради което комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина не трябва да се прилага при съпътстващи бактериални инфекции.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Съобщава се за тежки и понякога фатални случаи на свръхчувствителност /анафилактоидни реакции/ при пациенти, лекувани с пеницилин. Тези реакции са по-чести при пациенти с анамнестични данни за свръхчувствителност. В такъв случай приемът на Форсид Солутаб 875/125 трябва незабавно да се прекрати и да се замени с друга подходяща терапия.



Може да се наложи лечението на анафилактичната реакция – незабавно да се въведе адреналин, интравенозно да се приложат стероиди и да се лекува дихателна недостатъчност.

Форсид Солутаб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с данни за проявена тежка алергия или астма, тъй като при такива пациенти рискът от поява на алергични реакции е по-голям. Съществува кръстосана свръхчувствителност и кръстосана резистентност между пеницилини и цефалоспорини. Както и при употреба на други пеницилини с широк спектър, може да възникнат суперинфекции, особено при пациенти с хронични заболявания и/или нарушени имунни отговори.

Наблюдавани са кожни-лигавични кандидози.

При поява на супреринфекции приемът на продукта трябва да се прекрати и/или да се въведе подходящо лечение.

При пациенти с тежки стомашно-чревни смущения с повръщане и/или диария не трябва да се прилага Форсид Солутаб 875/125, тъй като не може да се гарантира правилната резорбция.

При тежка и продължителна диария трябва да се има предвид възможността за поява на псевдомембранозен колит и докато не се отхвърли, лечението трябва да се прекрати и да се предприемат съответни мерки. В случай на хеморагичен колит също трябва да се приложат необходимите мерки. Противопоказани са средствата, намаляващи перисталтиката.

При пациенти с нарушени чернодробни функции комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се прилага внимателно. Чернодробната функция трябва редовно да се проследява. Форсид Солутаб 875/125 не се препоръчва при пациенти с гломерулна филтрация < 30 ml/min.

При продължително лечение трябва редовно да се проследява бъбречната и чернодробна функция, както и хематологичните показатели.

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва с внимание при пациенти, които се лекуват с антикоагуланти, тъй като в редки случаи е наблюдавано удължаване на протромбиновото време.

Поради високата концентрация на амоксицилин в урината може да се получи преципитиране на амоксицилин в катетрите, поради което катетрите трябва да се проверяват в редовни интервали.

Форсид Солутаб 875/125 съдържа 25 mg калий.

4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия



Не се препоръчва едновременната употреба на антибактериални средства и Форсид Солутаб 875/125. Аминопеницилините могат да понижат плазмените концентрации на сулфасалазин. Много лекарствени продукти инхибират секрецията на амоксицилин в тубулите/пробенецид, фенилбутазон, оксифенилбутазон и в по-малка степен ацетилсалициловата киселина, индометацин и сулфинпиразон/, удължавайки времето на полуелиминиране от плазмата на амоксицилин, при което се повишава плазмената концентрация. Не се препоръчва едновременното прилагане на пробенецид. Едновременната употреба на пробенецид предизвиква увеличение на концентрацията на амоксицилин в серума и жлъчката поради инхибиране на елиминирането чрез бъбреците. Не се засяга обаче елиминирането на квалулановата киселина.

Комбинацията с аминогликозиди е възможна /синергистичен ефект/.

Съобщава се, че при едновременно приложение на алопуринол и амоксицилин се увеличава честотата на появата на обриви.

При едновременна употреба на амоксицилин и дигоксин се съобщава за повишени серумни концентрации на дигоксин.

По време на лечение с амоксицилин не трябва да се използва дисулфирам.

Съпътстващата употреба на амоксицилин и орални контрацептивни средства се свързва с появата на добавъчни кръвотечения и възможност за отслабване действието на контрацептивите.

Макар и рядко, амоксицилин може да намали ефекта на хормоналните противозачатъчни средства. Трябва да се вземат допълнителни нехормонални мерки за предпазване от нежелана бременност.

При едновременно прилагане с антикоагуланти е необходимо пациентът да се изследва, тъй като в редки случаи е наблюдавано удължаване на протромбиновото време.

При неензимни методи за определяне на захар в урината може да се получат фалшиви положителни резултати. По същия начин се повлиява и тестът с уробилиноген.

Съпътстващата употреба с метотрексат може да увеличи токсичността на метотрексата /напр. миелосупресия и мукозит/.

Серумните концентрации на метотрексат трябва редовно да бъдат проследявани при пациенти, на които се прилага амоксицилин.

Амоксицилин понижава бъбречния клирънс на метотрексат може би чрез конкуритивно потискане на тубуларната секреция.

4.6 Бременност и кърмене



При употреба на амоксицилин/клавуланова киселина от бременни не са неблагоприятни ефекти върху плода или новороденото. Все пак, в едно изследване на жени с преждевременна руптура на амниона се съобщава, че профилактичното лечение с амоксицилин/клавуланова киселина може да бъде свързано с увеличен риск от некротичен ентероколит при новородените. Като предпазна мярка Форсид Солутаб 875/125 може да се използва по време на бременност след лекарска преценка на съотношението полза/риск, като трябва да се избягва в първия триместър на бременността.

Двете лекарствени вещества достигат до ембриона/плода през плацентата и се екскретират в кърмата. /Нищо не е известно за ефекта на клавулановата киселина върху кърмачето/. Поради това при кърмачето може да се появи диария и гъбична инфекция, така че кърменето трябва да се прекрати. Трябва да се има предвид и възможността за сенсibiliзиране.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Форсид Солутаб 875/125 има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Реакции на свръхчувствителност

Чести $\geq 1/100$, $< 1/10$

Възможни са кожни реакции – екзантеми и пруритус. Типичен морбилиформен екзантем се появява няколко дни /5 до 11/ след започване на лечението. Незабавната уртикария говори за алергия към пеницилин и лечението трябва да се прекрати и да се предприемат подходящи лечебни мерки. Относно бъдеща употреба на бета-лактамни антибиотици трябва да се потърси лекарски съвет. Честотата на поява на екзантеми е по-висока при пациенти с инфекциозна мононуклеоза и с лимфатична левкоза.

Незабавната поява на уртикария по-скоро показва същинска алергия към пеницилини и налага прекратяване на лечението с бета-лактамни антибиотици.

Може да се появят екзантеми особено около устата. Възможни са и сухота в устата и смущения в усещането за вкус.

Редки $\geq 1/10000$, $< 1/1000$



Съобщава се за редки случаи на булозни или ексфолиативни кожни реакции /напр. мултиформена ексудативна еритема, синдром на Steven-Johnson, токсична некролиза на епидермиса/ и анафилактичен шок.

Наблюдавани са и тежки алергични реакции в резултат от сенсibiliзирането към б-амино-пеницилиновата група еозинофилия, ангионевротичен едем /едем на Квинке/, едем на ларинкса, серумна болест, хемолитична анемия, алергичен васкулит или интерстициален нефрит.

Възможно е да съществува антигенна връзка между дерматофити и пеницилин, така че пациентите с микотични реакции подобни на тези, наблюдавани след повторен контакт, не могат да бъдат изключени дори и след първа употреба на пеницилин.

Стомашно-чревни реакции

Чести $\geq 1/100$, $< 1/10$

След приема на Форсид Солутаб може да се появят стомашно-чревни смущения под формата на болка в стомаха, гадене /по-често при по-високи дози/, повръщане, метеоризъм, кашави изпражнения или диария. Те обикновено са леки и бързо отзвучават веднага след спиране на лечението. Поносимостта се подобрява чрез прием на таблетките непосредствено преди хранене.

При тежка персистираща диария по време на лечението или в първите седмици след това трябва да се има предвид псевдомембранозен колит /в повечето случаи предизвикан от Clostridium difficile/.

Нечести $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Диспепсия

Редки $\geq 1/10000$, $< 1/1000$

Чревна кандидоза, хеморагичен колит и промяна в цвета на зъбите

Чернодробни реакции

Чести $\geq 1/100$, $< 1/10$

Умерено повишение концентрацията на чернодробните ензими.



Редки $\geq 1/10000$, $< 1/1000$

В редки случаи са наблюдавани хепатит и преходна чернодробна и холестатична жълтеница. Симптоми/признаци на смущения на чернодробната функция може да се появят по време на лечението с Форсид Солутаб или веднага след това, но в някои случаи се наблюдават и няколко седмици след прекратяване на лечението. Тези чернодробни функционални смущения се срещат предимно при мъже или пациенти в напреднала възраст /над 60 г./ и могат да бъдат тежки. Много рядко $< 1/10000$ / се съобщава за подобни реакции при деца.

Рискът от чернодробни реакции се увеличава при продължителност на лечението повече от 14 дни. По правило те са обратими.

В извънредно редки случаи $< 1/10000$ / се съобщава за летален изход, който почти винаги е свързан с тежки първични заболявания или едновременно приложение на други лекарствени продукти.

Ефекти върху кръвта

Редки $\geq 1/10000$, $< 1/1000$

Тромбоцитоза, хемолитична анемия

Много редки $< 1/10000$

Наблюдавани са промени в кръвната картина под форма на левкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, панцитопения, анемия или миелосупресия и удължаване на времето на кървене и протромбиновото време. Тези прояви са обратими след прекратяване на лечението.

Смущения в централната нервна система

Редки $\geq 1/10000$, $< 1/1000$

Замайване, главоболие и гърчове /при нарушена бъбречна функция или при прием на високи дози/

Много редки $< 1/10000$

Съобщава се за хиперактивност, безпокойство, безсъние, умствена обърканост, агресия и гърчове.

Пикочо-полови реакции

Нечести $\geq 1/1000$, $< 1/100$



Може да се появи вагинален сърбеж, болезненост и течение

Редки $\geq 1/10000$, $< 1/1000$

Интерстициален нефрит

Други нежелани реакции

Нечести $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Продължителността и повторната употреба на Форсид Солутаб може да предизвика суперинфекции и образуване на колонии от резистентни микроорганизми, включително и дрожди.

Редки $\geq 1/10000$, $< 1/1000$

Васкулити

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация

Симптомите на предозиране до голяма степен отговарят на профила на нежеланите реакции /виж “Нежелани реакции”/. Предозирането може да предизвика появата на стомашно-чревни симптоми – гадене, повръщане и диария с възможно нарушение на водния и електролитния баланс. Също може да се появят и гърчове. Възможно е и понижаване нивото на съзнанието, мускулни фасцикулации, кома, хемолитични реакции, бъбречна недостатъчност и ацидоза. При извънредни обстоятелства може да възникне шок за 20 до 40 минути.

Лечение на интоксикацията

Няма специален антидот при предозиране.

Трябва да се предизвика повръщане или да се направи стомашна промивка, последвана от прилагане на активен въглен и осмотично активно лаксативно средство /натриев сулфат/. Трябва да се поддържа водния и електролитен баланс. При гърчове да се приложи диазепам. Другите симптоми трябва да се лекуват симптоматично. В случай на тежка бъбречна недостатъчност трябва да се проведе хемодиализа.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група – бета-лактамни антибактериални продукти; комбинация от пеницилин и инхибитор на бета-лактамазата, АТС код: J01CR02.

Механизъм на действие

Амоксицилин е бактерициден полусинтетичен аминобензил пеницилин от групата на широкоспектрните антибиотици. Той инхибира свързването на структурите в клетъчната стена като се свързва с транспептидазата. Получената нестабилност чрез лизиране води до загиване на клетката. Клавулановата киселина инхибира бета-лактамазата и разширява спектъра на амоксицилин, като се прибавят още микроорганизми, включващи много резистентни към други бета-лактамни антибиотици. Клавулановата киселина е натурален продукт на *Streptomyces clavuligerus*, структурата и е подобна на пеницилиновото ядро. Сама по себе си тя е със слабо антибактериално действие. Клавулановата киселина е бета-лактамно съединение, структурно свързано с амоксицилин и други пеницилини, като задържа amidната връзка на бета-лактамната група на сродното съединение.

Главното свойство на клавулановата киселина е ензимното инхибиране, предпазващо амоксицилин от разграждане от повечето съществуващи бета-лактамази от Стафилококи и повечето кодирани чрез плазмиди бета-лактамази от Грам-отрицателни бактерии.

Пределни концентрации

MIC /минимални инхибиторни концентрации според NCCLS/ за някои важни патогени на комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина се класифицират като чувствителни, междинно чувствителни и резистентни.



	Чувствителни	Междинно чувствителни	Резистентни
Enterobacteriaceae	< 8/4 mg/L	16/8 mg/L	>32/16mg/L
Staphylococcus species	< 4/2 mg/L		>8/4 mg/L
Haemophilus species	< 4/2 mg/L		>8/4 mg/L
Streptococcus pneumoniae	< 0.5/0.25 mg/L	1/0.5 mg/L	>2/1 mg/L

Чувствителност

Преобладаването на резистентността може да варира в различните географски области и за някои организми е необходима местна информация, особено при тежки инфекции. Същевременно микроорганизмите, класифицирани като междинно чувствителни или резистентни, в клиничната практика могат да се окажат чувствителни в зависимост от локализацията на инфекцията. Таблицата дава само указания за вероятността дадени микроорганизми да са чувствителни или нечувствителни към амоксицилин/клавуланова киселина.

В таблицата е посочена също и ограничена информация за Европейското ниво на придобита резистентност към някои микроорганизми.

Чувствителност на патогените и преобладаване на резистентност към амоксицилин/клавуланова киселина в Европа.

Микроорганизми	Резистентност и преобладаващи в Европа ¹
Чувствителни	
Грам-положителни	
Enterococcus faecalis ⁵	< 1 %
Listeria monocytogenes	
Staphylococcus aureus /methicillin-S/ ¹	
Streptococcus pneumoniae ^{1,4}	0 % - 23.4 %
Streptococcus pyogenes ¹	
Грам-отрицателни	
Brucella species	
Bordetella pertussis	
Haemophilus influenzae ⁴	< 1 %
Legionella species	
Moraxella catarrhalis ^{1,4}	0 %
Neisseria gonorrhoea ⁴	



Neisseria meningitides ⁵	
Proteus mirabilis ⁴	2.7-3.6 % ²
Salmonella species ⁴	15 %
Анаероби	
Bacteroides fragilis ⁴	
Clostridium difficile	
Clostridium perfringens	
Clostridium species	
Peptostreptococcus species	

Микроорганизми	Резистентност и преобладаващи в Европа ¹
Междинно чувствителни	
Грам-отрицателни	
Escherichia coli ^{1,4}	0-16.7 %
Klebsiella pneumoniae ^{1,4}	0-9.1 %
Proteus vulgaris ⁴	
Shigella species ⁴	До 21 % ³
Резистентни	
Грам-положителни	
Staphylococcus aureus ⁴	До 79 %
Грам-отрицателни	
Enterobacter aerogenes ⁴	
Enterobacter cloacae ⁴	82 %
Morganella morganii ⁴	94.3 %
Pseudomonas aeruginosa	
Serratia species ⁴	
Providentia rettgeri ⁴	
Други	
Chlamydia species	
Mycoplasma species	
Rickettsia species	

¹/. Клиничната ефективност при чувствителни щамове е доказана при приетите клинични показания за чувствителни изолати.

²/. Въз основа на данни от Франция и Германия

Yamanouchi Europe B.V.
Forcid Solutab 875/125 (CEE)

MRP appr. SmPC 29-11-2002 / BUL prop. SmPC 09-2003



- 3/. Въз основа на данни от Испания
- 4/. Видове с шамове, продуциращи бета-лактамаза
- 5/. Открити са редки шамове, продуциращи бета-лактамаза

Кръстосана резистентност

Може да се появи кръстосана резистентност особено към други бета-лактамни антибиотици и макролиди в зависимост от типа на механизма на резистентност на патогена.

5.2 Фармакокинетични свойства

След еднократен перорален прием на Форсид Солутаб 875/125 mg се достигат максимални плазмени концентрации на амоксицилин около 12 $\mu\text{g/ml}$ /Cmax/ след около 1.5 h /t max/, а максимална плазмена концентрация на клавуланова киселина около 3 $\mu\text{g/ml}$ се достигат след около 1 час. Повърхностите под кривата време /концентрация AUC/ на амоксицилин и клавуланова киселина са около 33 и съответно 6 $\mu\text{g/h/L}$. Приблизително 70-90% от перорално приетата доза амоксицилин се резорбира системно. Абсолютната перорална бионаличност на клавуланова киселина варира в порядък от 31 до 99%.

Свързването на амоксицилин и клавуланова киселина с плазмените протеини е 17-20% и 22% съответно.

Средният тотален клирънс на двете лекарствени вещества варира от 25 L/h и средното време на полуелиминиране /t1/2/ на двете е съответно 1.1 и 0.9 h. Чрез урината се елиминира 60-80% непроменен амоксицилин и 30-50% интактна клавуланова киселина за 6 часа.

Въпреки че голяма част от амоксицилин се екскретира в непроменен вид, може да се извърши хидролиза на бета-лактамния пръстен и да се получат главните метаболити пеницилинова и пенамалдова киселина, които също се екскретират в урината. Клавулановата киселина се метаболизира до голяма степен чрез хидролиза и последващо декарбоксилиране.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При новородени и възрастни животни острата токсичност е много ниска. LD50 на клавулановата киселина зависи от съдържанието на калий. Едновременното прилагане на клавуланова киселина и амоксицилин не показва неочаквана или синергистична токсичност.



Хронична токсичност

При високи дози /съответстващи на дози 20 или 50 пъти по-високи от максималната доза при човека/ се наблюдават леки хемолитични промени и промени в биохимичните показатели на кръвта, напълно обратими след прекратяване на приложението.

Мутагенен и туморогенен потенциал

Тестовете “ин-витро” и “ин-виво” не дават основания за мутагенен ефект на комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина.

Репродуктивна токсичност

При изследванията на плъхове и мишки не са наблюдавани ефекти върху протичане на бременността, ембрио-летални ефекти или аномалии в дози до 1000 mg/kg дневно. След прилагане на 200 или 500 mg/kg дневно с храната по време на феталния период и кърменето теглото при раждане на плъховете е било по-ниско в сравнение с контролната група. Не са наблюдавани малформации или други аномалии.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Microcrystalline cellulose, dispersible cellulose, crospovidone, magnesium stearate, vanillin, mandarin flavour /mandarin flavour maltodextrine glycerol triacetate/, lemon flavour /lemon flavour maltodextrine , E 306 /tocopherol/, saccharin

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия за съхранение

Съхранява се при температура под 25°C



6.5 Данни за опаковката

Блистери от двойно алуминиево фолио /PA,Alu/PVC//Alu/ по 10/14/20 броя таблетки в картонена кутия.

6.6 Указания за употреба и боравене

Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

Yamanouchi Europe B.V.
Elizabethhof 19
2353 EW Leiderdorp
The Netherlands

8. Номер на разрешението за употреба

9. Дата на частична актуализация на текста

1 септември 2003 г.

