

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амоксигард 875 mg/125 mg филмирани таблетки
Amoxigard 875 mg/125 mg film-coated tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Физ. №	20130082
Регистрация №	64109 / 11-12-2023
ДЪЛГО/МР	
Срок на валидност	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 875 mg амоксицилин (amoxicillin) като амоксицилин трихидрат (as amoxicillin trihydrate) и 125 mg клавуланова киселина (clavulanic acid) като калиев клавуланат (as potassium clavulanate).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетките Амоксигард са бели до почти бели, продълговати филмирани таблетки с надпис "RX509" от едната страна и делителна черта от другата.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина е показана за лечение на следните инфекции при възрастни и деца (вижте точки 4.2, 4.4 и 5.1):

- Остър бактериален синусит (адекватно диагностициран);
- Остър отит на средното ухо;
- Остри екзацербации на хроничен бронхит (адекватно диагностициран);
- Пневмония, придобита в обществото;
- Цистит;
- Пиелонефрит;
- Инфекции на кожата и меките тъкани, по-специално целулит, ухапвания от животни, тежък зъбен абсцес с разпространяващ се целулит;
- Инфекции на костите и ставите, по-специално остеомиелит.

Трябва да се имат предвид официалните ръководства за правилна употреба на антибактериални продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозите са изразени като се отразява съдържанието на амоксицилин/клавуланова киселина освен когато дозите се посочват с отделните компоненти.

Когато се избира дозата амоксицилин/клавуланова киселина за лечение на определена



инфекция, трябва да се вземат предвид:

- очакваните патогени и тяхната вероятна чувствителност към антибиотика (виж точка 4.4);
- тежестта и локализацията на инфекцията;
- възрастта, теглото и бъбречната функция на пациента, както се посочва по-долу.

Ако е необходимо, трябва да се има предвид използването на алтернативни форми амоксицилин/клавуланова киселина (напр. такива, които предоставят по-високи дози амоксицилин и/или различни съотношения между амоксицилин и клавуланова киселина) (вижте точки 4.4 и 5.1).

За възрастни и деца ≥ 40 kg, тази форма предоставя обща дневна доза от 1750 mg амоксицилин/250 mg клавуланова киселина при двукратно дневно дозиране и 2625 mg амоксицилин/375 mg клавуланова киселина при трикратно дневно дозиране, когато се прилага според препоръките по-долу. За деца < 40 kg тази форма предоставя максимална дневна доза от 1000-2800 mg амоксицилин/143-400 mg клавуланова киселина, когато се прилага според препоръките по-долу. Ако се счита, че е необходима по-висока дневна доза амоксицилин, се препоръчва да се избере друга форма на амоксицилин/клавуланова киселина, за да се избегне приложение на ненужно високи дневни дози клавуланова киселина (вж точки 4.4 и 5.1).

Продължителността на терапията се определя от отговора на пациента. Някои инфекции (като остеомиелит) изискват по-дълъг период на лечение. Терапията не трябва да надвишава 14 дни без клиничен преглед (виж точка 4.4 във връзка с продължително лечение).

Възрастни и деца ≥ 40 kg

Препоръчителни дози:

- Стандартна доза: (за всички показания) 875 mg/125 mg два пъти дневно;
- По-високи дози: (главно при инфекции като отит на средното ухо, синусит, инфекции на долните дихателни пътища и инфекции на пикочните пътища): 875 mg/125 mg три пъти дневно.

Деца < 40 kg

Децата може да се лекуват с таблетки, суспензии или сашета за педиатрично приложение.

Препоръчителни дози:

- 25 mg/3,6 mg/kg/дневно до 45 mg/6,4 mg/kg/дневно, приложени като две отделни дози;
- до 70 mg/10 mg/kg/дневно, приложени като две отделни дози може да се имат предвид за някои инфекции (като отит на средното ухо, синусит и инфекции на долните дихателни пътища).

Тъй като таблетките не могат да се разделят на равни дози, деца с тегло под 25 kg не трябва да приемат Амоксигард 875 mg/125 mg филмирани таблетки.

Таблицата по-долу показва дозата (mg/kg телесно тегло), която получават деца, тежащи от 25 kg до 40 kg, при прием на една таблетка от 875/125 mg:

Телесно тегло [kg]	40	35	30	25	Препоръчителна единична доза [mg/kg/телесно тегло] (виж по-горе)
Амоксицилин [mg/kg телесно тегло] в единична доза (1 филмирана таблетка)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 - 72 (до 35)



Клавуланова киселина [mg/kg телесно тегло] в единична доза (1 филмирана таблетка)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 - 3,2 (до 5)
--	-----	-----	-----	-----	------------------

За предпочитане е деца, тежащи под 25 kg, да приемат амоксицилин/клавуланова киселина под формата на суспензия или сашета за педиатрично приложение.

Няма налични клинични данни за формите на амоксицилин/клавуланова киселина 7:1 по отношение на дози, по-високи от 45 mg/6,4 mg на килограм дневно при деца под 2 години.

Няма клинични данни за формите на амоксицилин/клавуланова киселина 7:1 при пациенти под 2-месечна възраст. Поради това не могат да се направят препоръки за дозиране при тази популация.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага корекция на дозата.

Бъбречна недостатъчност

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) по-висок от 30 ml/min.

При пациенти с креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min не се препоръчва употребата на форми амоксицилин/клавуланова киселина със съотношение 7:1, тъй като не са налични препоръки за корекция на дозата.

Чернодробна недостатъчност

Трябва да се дозира с внимание и да се проследява периодично чернодробната функция (вижте точки 4.3 и 4.4).

Начин на приложение

Тази форма на амоксицилин/клавуланова киселина е за перорално приложение.

Приема се в началото на храненето, за да се сведе до минимум възможната стомашно-чревна непоносимост и за да се оптимизира резорбцията на амоксицилин/клавуланова киселина.

Лечението може да се започне парентерално съгласно КХП с форма за *i.v.* приложение и да бъде продължено с перорална форма.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към някои пеницилини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за тежка бърза реакция на свръхчувствителност (напр. анафилаксия) към друг бета-лактамен антибиотик (като цефалоспорин, карбапенем или монобактам).

Анамнеза за свързана с амоксицилин/клавуланова киселина жълтеница/нарушена чернодробна функция (вижте точка 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Преди започване на лечение с амоксицилин/клавуланова киселина, трябва да се извърши запитване за предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспоринови или други бета-лактамени антибиотици (виж точки 4.3 и 4.8).



При пациенти на лечение с пеницилини са съобщени сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (включително анафилактоидни и тежки кожни нежелани реакции). Възможно е също реакциите на свръхчувствителност да прогресират до синдром на Kounis – сериозна алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда (вж. точка 4.8). Тези реакции са по-вероятни при лица с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилини и при atopични пациенти. При поява на алергична реакция, лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се преустанови и да се започне подходящо алтернативно лечение.

В случай на инфекция, причинена от микроорганизми с доказана чувствителност към амоксицилин, трябва да се помисли за преминаване от амоксицилин/клавуланова киселина към амоксицилин в съответствие с официалните препоръки.

Има съобщения за ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството (drug induced enterocolitis syndrom – DIES), главно при деца, при които се прилага амоксицилин/клавуланат (вж. точка 4.8.). DIES е алергична реакция с водещ симптом продължително повръщане (1-4 часа след прием на лекарството) без алергични кожни или респираторни симптоми. Допълнителни симптоми могат да бъдат болка в корема, диария, хипотония или левкоцитоза с неутрофилия. Има тежки случаи, включително с прогресия до шок.

Тази форма на амоксицилин/клавуланова киселина не е подходяща за употреба при наличие на висок риск предполагаемите патогени да са резистентни към бета-лактамени средства, когато тази резистентност не се дължи на бета-лактамази, податливи на инхибиране от клавуланова киселина. Тази форма не трябва да се използва за лечение на пеницилин-резистентни *S. pneumoniae*.

При пациенти с бъбречна недостатъчност или такива, получаващи високи дози, може да настъпят гърчове (вижте точка 4.8).

Ако се подозира инфекциозна мононуклеоза, трябва да се избягва амоксицилин/клавуланова киселина, тъй като с това заболяване се свързва морбилиформен обрив след употреба на амоксицилин.

Едновременното приложение на алопуринол по време на лечение с амоксицилин повишава вероятността за алергични кожни реакции.

Продължителната употреба може в отделни случаи да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми.

Появата в началото на лечението на треска с генерализиран еритем, свързан с пустули, може да е симптом на остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (виж точка 4.8). Тази реакция изисква спиране на амоксицилин/клавуланова киселина и всяко следващо приложение на амоксицилин е противопоказано.

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва с внимание при пациенти с данни за чернодробна недостатъчност (виж точка 4.2, 4.3 и 4.8).

Чернодробни събития са съобщавани главно при мъже и при пациенти в старческа възраст и може да се свържат с продължително лечение. Тези събития много рядко са наблюдавани при деца. Във всички популации признаците и симптомите обикновено се проявяват по време или непосредствено след започване на лечението, но в някои случаи може да не се изявят до няколко седмици след спирането му. Те обикновено са обратими.

Чернодробните събития може да са тежки и в изключително редки случаи е наблюдаван фатален изход. Те почти винаги се изявяват при пациенти със сериозни съпътстващи заболявания или при такива, приемащи едновременно лекарствени продукти, за които е известно, че имат потенциал за чернодробни събития (виж точка 4.8).



При почти всички антибиотици, включително амоксицилин, се съобщава за свързан с антибиотика колит, който може да бъде от лек до животозастрашаващ по тежест (виж точка 4.8). Затова е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, които са с диария по време или след приложение на някакъв антибиотик. Ако настъпи свързан с антибиотика колит, амоксицилин/клавуланова киселина трябва незабавно да се спре, да се направи консултация с лекар и да се започне подходящо лечение. При такава ситуация са противопоказани лекарствени продукти с антиперисталтично действие.

При продължително лечение се препоръчва периодична оценка на органните и системни функции, включително на бъбречната, чернодробната и хемопоетичната функция.

При пациенти, получаващи амоксицилин/клавуланова киселина, рядко се съобщава за удължаване на протромбиновото време. Когато едновременно се назначават антикоагуланти, трябва да се прави подходящо проследяване. Може да е необходима корекция в дозата на пероралните антикоагуланти, за да се поддържа желаното ниво на антикоагулация (вижте точка 4.5 и 4.8).

При пациенти с бъбречна недостатъчност се изисква приспособяване на дозата в зависимост от степента на увреждането (вижте точка 4.2).

При пациенти с намалено отделяне на урина много рядко е наблюдавана кристалурия (включително остро бъбречно увреждане), основно при парентерално лечение. По време на приложение на високи дози амоксицилин е препоръчително да се поддържа достатъчен прием на течности и отделяне на урина, за да се намали възможността за причинена от амоксицилин кристалурия. При пациенти с катетър в пикочния мехур трябва да се прави редовна проверка на проходимостта (виж точки 4.8 и 4.9).

По време на лечение с амоксицилин трябва да се използват ензимни глюкооксигеназни методи при изследванията за наличие на захар в урината, поради фалшиво положителните резултати, които може да настъпят при неензимните методики.

Наличието на клавуланова киселина в Амоксигард може да доведе до неспецифично свързване на IgG и албумин към мембраната на еритроцитите, водещо до фалшиво положителни резултати при теста на Coombs.

Има съобщения за положителни резултати при изследване, използващо Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA теста при пациенти, получаващи амоксицилин/клавуланова киселина, за които впоследствие е установено, че нямат инфекция с *Aspergillus*. Съобщени са кръстосани реакции между не-*Aspergillus* полизахариди и полифуранози и Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA теста. Следователно положителните резултати от изследването при пациенти, получаващи амоксицилин/клавуланова киселина, трябва да се интерпретират внимателно и да се потвърдят чрез други диагностични методи.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Перорални антикоагуланти

Пероралните антикоагуланти и пеницилиновите антибиотици са широко използвани в практиката без съобщения за взаимодействия. Въпреки това в литературата има описан един случай на повишено международно нормализирано отношение (INR) при пациенти на поддържащо лечение с аценокумарол или варфарин, на които е назначен курс с амоксицилин. Ако се наложи съвместно приложение, трябва внимателно да се проследяват протромбиновото време и международното нормализирано отношение при добавяне или спиране на амоксицилин.



това може да е необходима корекция в дозата на пероралните антикоагуланти (виж точки 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Пеницилините могат да намалят екскрецията на метотрексат, което да доведе до възможно повишаване на токсичността.

Пробенецид

Съвместната употреба с пробенецид не се препоръчва. Пробенецид намалява бъбречната тубулна секреция на амоксицилин. Съвместната употреба с пробенецид може да доведе до удължаване на наличието и повишаване на нивата на амоксицилин в кръвта, но не и на клавулановата киселина.

Микофенолат мофетил

При пациенти, приемащи микофенолат мофетил, е докладвано намаление с приблизително 50% в концентрацията на активния метаболит микофенолова киселина (МРА) преди прием, след започване на терапия с амоксицилин/клавуланова киселина орално. Промяната в нивото преди прием може да не отразява точно промените в общата експозиция на микофеноловата киселина. Поради това промяна в дозата на микофенолат мофетил обикновено не се налага при липса на клинично доказателство за отхвърляне на присадката. Въпреки това е необходимо да се провежда внимателно клинично наблюдение по време на прилагане на комбинацията и непосредствено след започване на антибиотичното лечение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (виж точка 5.3). Ограничените данни от приложението на амоксицилин/клавуланова киселина по време на бременност при хора не показват повишен риск от вродени малформации. В едно проучване при жени с предтерминална преждевременна руптура на феталната мембрана е съобщено, че профилактичното лечение с амоксицилин/клавуланова киселина може да се свърже с повишен риск от некротизиращ ентероколит при новородените. Употребата по време на бременност трябва да се избягва, освен ако лекарят не я счете за наложителна.

Кърмене

И двете вещества се екскретират в кърмата (не са установени ефектите на клавулановата киселина върху кърмачето). Следователно са възможни диария и гъбични инфекции на лигавиците при кърмачето, което може да наложи преустановяване на кърменето. Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва по време на кърмене само след оценка на съотношението полза/риск от страна на 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 може да се излязат нежелани реакции (напр. алергични реакции, замаяване, гърчове), които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини (виж точки 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са диария, гадене и повръщане.

НЛР на амоксицилин/клавуланова киселина, получени при клинични изпитвания и постмаркетингово наблюдение, подредени по системо-органните класове на MedDRA, са изброени по-долу.

За да се класифицира честотата на нежеланите реакции, е използвана следната терминология:

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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

<u>Инфекции и инфестации</u>	
Кожно-лигавична кандидоза	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
Удължено време на кървене и протромбиново време ¹	С неизвестна честота
<u>Нарушения на имунната система¹⁰</u>	
Ангионевротичен оток	С неизвестна честота
Анафилаксия	С неизвестна честота
Синдром, наподобяващ 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 ²	С неизвестна честота
Асептичен менингит	С неизвестна честота
<u>Сърдечни нарушения</u>	
Синдром на Kounis	С неизвестна честота
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	
Диария	Много чести
Гадене ³	Чести
Повръщане	Чести
Лошо храносмилане	Нечести
Антибиотично-свързан колит ⁴	С неизвестна честота
Ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството	С неизвестна честота
Остър панкреатит	С неизвестна честота
Черен „космат“ език	С неизвестна честота
<u>Хепато-билиарни нарушения</u>	
Повишение на АСАТ и/или АЛАТ ⁵	Нечести
Хепатит ⁶	С неизвестна честота
Холестатична жълтеница ⁶	С неизвестна честота
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан⁷</u>	
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
Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) ⁹	С неизвестна честота
Линерна IgA болест	С неизвестна честота
Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Интерстициален нефрит	С неизвестна честота
Кристалурия (включително остро бъбречно увреждане) ⁸	С неизвестна честота
¹ Виж точка 4.4 ² Виж точка 4.4 ³ Гаденето по-често се свързва с по-високи перорални дози. Ако се проявят стомашно-чревни реакции, те могат да се намалят чрез прием на амоксицилин/клавуланова киселина в началото на храненето. ⁴ Включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит (виж точка 4.4). ⁵ Установено е умерено повишение на АСАТ и/или АЛАТ при пациенти, лекувани с антибиотици от бета-лактамния клас, но значимостта на тези данни не е известна. ⁶ Тези събития са наблюдавани и при други пеницилини и цефалоспорини (виж точка 4.4). ⁷ Ако настъпи алергичен дерматит, лечението трябва да се прекрати (виж точка 4.4). ⁸ Виж точка 4.9 ⁹ Виж точка 4.3 ¹⁰ Виж точка 4.4	

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел +359 28903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци на предозиране

Може да се изявят гастро-интестинални симптоми, както и нарушения на водно-електролитния баланс.

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

При пациенти с бъбречна недостатъчност или при такива, получаващи високи дози, може да възникнат гърчове.

Съобщава се, че амоксицилин преципитира в уринарните катетри, главно след интравенозно приложение на високи дози. Трябва да се прави редовна проверка на проходимостта (виж точка 4.4).

Лечение на интоксикацията

Гастро-интестиналните симптоми може да се повлияват симптоматично, като се обърне специално внимание на водно-електролитния баланс.



Амоксицилин/клавуланова киселина може да се отстрани от кръвообращението чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: пеницилини в комбинация, включително инхибитори на бета-лактамазата; АТС код: J01CR02.

Механизъм на действие

Амоксицилин е полусинтетичен пеницилин (бета-лактам антибиотик), който инхибира един или повече ензими (често наричани пеницилин-свързващи протеини, ПСП) в биосинтетичните пътища на пептидогликана на бактериите, който е съществен структурен компонент на бактериалната клетъчна стена. Потискането на синтеза на пептидогликан води до отслабване на клетъчната стена, което обикновено е последвано от лизиране и смърт на клетката.

Амоксицилин е чувствителен към разграждане от бета-лактамази, произвеждани от резистентните бактерии, следователно спектърът на активност на амоксицилин самостоятелно не включва микроорганизми, продуциращи тези ензими.

Клавулановата киселина е бета-лактам, близък по структура с пеницилините. Тя инактивира някои от бета-лактамазните ензими като с това възпрепятства инактивирането на амоксицилин. Самостоятелно клавулановата киселина не проявява клинично значим антибактериален ефект.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Определящ фактор за ефикасността на амоксицилин се счита времето над минималната инхибираща концентрация ($T > MIC$).

Механизъм на резистентност

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

- Инактивиране от бактериални бета-лактамази, които не се инхибират от клавулановата киселина, включително клас В, С и D.
- Изменение на ПСП, което намалява афинитета на антибиотика към таргета.

Липсата на пермеабилитет при бактериите или ефлукс-помпа механизмите могат да доведат или да допринесат за бактериалната резистентност, главно при Грам-отрицателните бактерии.

Гранични стойности

Граничните стойности за MIC на амоксицилин/клавуланова киселина са тези на Европейския комитет за определяне на антимикробна чувствителност (EUCAST, версия 13.0)

Микроорганизъм	Гранични стойности на чувствителност (mg/ml)	
	Чувствителен	Резистентен
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus spp.</i>	Забележка ^{3a, 3b, 4}	Забележка ^{3a, 3b, 4}
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	$\leq 4^{1, 5}$	$> 8^{1, 5}$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ^{2b, 8}	Забележка ^{2b}	Забележка ^{2b}
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	$\leq 0.5^1$	$> 1^1$



Ентеробактерии в неусложнени инфекции на уринарния тракт	$\leq 32^1$	> 32
Грам-отрицателни анаероби	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Грам-положителни анаероби (с изключение на <i>Clostridoides difficile</i>)	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Несвързани с щама гранични стойности	$\leq 2^1$	$> 8^1$
Зелени стрептококи ⁸	Забележка ⁹	Забележка ⁹
<i>Pasteurella spp.</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 0.001^1$	$> 8^1$

¹ За целите на изпитването за чувствителност, концентрацията на клавулановата киселина е фиксирана на 2 mg/l.

^{2a} Граничните стойности в таблицата се основават на граничните стойности на бензилпеницилин. Чувствителността е определена от чувствителността на бензилпеницилина.

^{2b} Чувствителността на стрептококовите групи А, В, С and G към пеницилини е отнесена към чувствителността към бензилпеницилин (при индикации различни от менингит) с изключение на феноксиметилпеницилин и изоксазолпеницилини за стрептококи група В, за който терапията с тези агенти се счита за неадекватна.

^{3a} Повечето стафилококи са пеницилиназа-продуциращи и някои са метицилин-резистентни. Този механизъм ги прави резистентни към бензилпеницилин, феноксиметилпеницилин, ампицилин, амоксицилин, пиперацилин и тикарцилин. Стафилококите, чувствителни към бензилпеницилин и цефокситин могат да се считат за чувствителни към всички пеницилини.

Стафилококите, резистентни към бензилпеницилин, но чувствителни към цефокситин са чувствителни към бета-лактамаза инхибиторни комбинации, изоксазолпеницилини (оксацилин, клоксацилин, диклоксацилин, флуклоксацилин) и нафцилин. При перорално приложение трябва да се достигне достатъчна експозиция на мястото на инфекцията. Стафилококите, показващи резистентност към цефокситин са резистентни към всички пеницилини.

^{3b} Повечето коагулаза-негативни стафилококи са пеницилиназа-продуциращи и някои са метицилин-резистентни. Този механизъм ги прави резистентни към бензилпеницилин, феноксиметилпеницилин, ампицилин, амоксицилин, пиперацилин и тикарцилин. Няма наличен метод за определяне продукцията на пеницилиназа при коагулаза-продуциращите стафилококи, но резистентността към метицилин може да се определи чрез цефокситин, както е описано.

⁴ Ампицилин-чувствителните *S. saprophyticus* са mecA-негативни и са чувствителни на ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (с или без бета-лактамазен инхибитор).

⁵ При *E. faecalis* чувствителността към ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (с или без бета-лактамазен инхибитор е фенотипно обусловена), докато при *E. faecium* резистентността е честа. Изолати, резистентни на ампицилин могат да се отчетат като резистентни на ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (с или без бета-лактамазен инхибитор). При *E. faecalis* тестът за резистентност към ампицилин с дискова дифузия се потвърждава с тест за минимална инхибираща концентрация (MIC).

⁶ Оксацилин 1 µg дисков тест или бензилпеницилин тест за минимална инхибираща концентрация трябва да се използват, за да се изключи бета-лактамазен механизъм на резистентност. Когато тестът е негативен (оксацилин инхибираща зона ≥ 20 mm, или бензилпеницилин MIC ≤ 0.06 mg/L) всички бета-лактамни агенти, чиито гранични стойности са налични, могат да се считат за чувствителни без по-нататъшни тестове.

⁷ Граничните стойности на аминопеницилин за ентерококи са базирани на интравенозно приложение. Пероралното приложение е подходящо само за уринарни инфекции.

⁸ Добавянето на бета-лактамазен инхибитор не води до клинична полза.

⁹ Бензилпеницилин (MIC или дискова дифузия) може да се използва като скрининг за бета-лактамна резистентност на зелените стрептококи. Изолати, определяни като негативни могат да се считат за чувствителни на бета-лактамни агенти, за които има посочени гранични стойности. Изолати, определяни като позитивни трябва да се тестват индивидуално. При бензилпеницилин-негативни проби (MIC ≤ 0.25 mg/L) чувствителността се отнася към бензилпеницилин и ампицилин.



При бензилпеницилин-положителни проби (MIC >0.25 mg/L) чувствителността се отнася към ампицилин.

Разпространението на резистентността може да варира географски и във времето за определени видове, и е желателно да има регионална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. Ако е необходимо, трябва да се търси съвета на експерт, когато локалното разпространение на резистентност е такова, че ползата от лекарството, при поне някои видове инфекции, е спорно.

Щамове, които обичайно са чувствителни

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни)[‡]

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes и други бета-хемолитични стрептококи

Streptococcus viridans-група

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Анаеробни микроорганизми

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Щамове, за които придобитата резистентност може да е проблем

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus faecium[§]

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Микроорганизми с вродена резистентност

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas sp.

Serratia sp.

Stenotrophomonas maltophilia

Други микроорганизми

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti



Mycoplasma pneumoniae

§ Естествена умерена чувствителност при отсъствие на придобит механизъм на резистентност.

£ Всички резистентни на метицилин стафилококи са резистентни на амоксицилин/клавуланова киселина

¹ Лечението с амоксицилин/клавуланова киселина може да бъде неуспешно при наличие на *Streptococcus pneumoniae*, резистентни на пеницилин (виж точки 4.2 и 4.4).

² Щамове с намалена чувствителност са докладвани в някои държави на ЕС с честота, по-висока от 10%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Амоксицилинът и клавулановата киселина се дисоциират напълно във воден разтвор с физиологично рН. Двата компонента се резорбират бързо и пълно след перорално приложение. След перорален прием бионаличността на амоксицилин/клавуланова киселина е около 70%. Плазмените профили на двата компонента са сходни и времето за достигане на пикова плазмена концентрация (T_{max}) е приблизително един час.

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

Средни стойности (\pm SD) на фармакокинетичните параметри					
Приложено активно вещество(а)	Доза (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} * (h)	$AUC_{(0-24h)}$ (μ g.h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
Амоксицилин					
АМХ/СА 875 mg/125 mg	875	11.64 \pm 2.78	1.50 (1.0-2.5)	53.52 \pm 12.31	1.19 \pm 0.21
Клавуланова киселина					
АМХ/СА 875 mg/125 mg	125	2.18 \pm 0.99	1.25 (1.0-2.0)	10.16 \pm 3.04	0.96 \pm 0.12

АМХ – амоксицилин, СА – клавуланова киселина
* средни (диапазон)

Серумните концентрации на амоксицилин и клавуланова киселина, постигнати с амоксицилин/клавуланова киселина, са подобни на тези, получени при самостоятелно перорално приложение на еквивалентни дози амоксицилин и клавуланова киселина.

Разпределение

Около 25% от общото съдържание на клавулановата киселина в плазмата и 18% от общото съдържание на амоксицилин в плазмата са свързани с протеини. Привидният обем на разпределение е около 0.3-0.4 l/kg за амоксицилин и 0.2 l/kg за клавуланова киселина.

След интравенозно приложение и амоксицилин, и клавуланова киселина се откриват в жлъчен мехур, коремна тъкан, кожа, мазнини, мускулна тъкан, синовиална и перитонеална течност, жлъчен секрет и гной. Амоксицилин не се разпределя достатъчно добре в цереброспиналната течност.

От проучванията при животни няма данни за значително тъканно задържане на веществата, получени от лекарството, за всеки от компонентите. Амоксицилин, подобно на пречиствателни пеницилини, може да се открие в кърмата. Следи клавуланова киселина могат да се установят в кърмата.



Амоксицилин и клавуланова киселина преминават плацентарната бариера (виж точка 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 екстензивно се метаболизира при хора и се елиминира в урината и изпражненията, както в издишания въздух като въглероден диоксид.

Елиминиране

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

Амоксицилин/клавуланова киселина има средно време на полуелиминиране около един час и среден общ клирънс около 25 l/h при здрави лица. Приблизително 60 до 70% от амоксицилин и приблизително 40 до 65% от клавуланова киселина се екскретират непроменени в урината по време на първите 6 h след еднократно прилагане на амоксицилин/клавуланова киселина таблетки 250 mg/125 mg или 500 mg/125 mg. Множество проучвания показват, че уринарната екскреция е 50-85% за амоксицилин и между 27-60% за клавуланова киселина за 24-часов период. В частност за клавулановата киселина – най-голямо количество от лекарствения продукт се екскретира през първите 2 часа след приложение.

Едновременната употреба на пробенецид забавя екскрецията на амоксицилин, но не забавя бъбречната екскреция на клавуланова киселина (виж точка 4.5).

Възраст

Времето на полуелиминиране на амоксицилин е сходно при деца на възраст от около 3 месеца до 2 години, както и при по-големи деца и възрастни. При новородени (включително преждевременно родени) през първата седмица от живота интервалът на приложение не трябва да надвишава двукратно дневно приложение, поради незрялост на бъбречните пътища на елиминиране. Тъй като при пациентите в старческа възраст е по-голяма вероятността да имат намалена бъбречна функция, изборът на доза трябва да става внимателно и е полезно да се проследява бъбречната функция.

Пол

Полът няма значимо влияние върху фармакокинетиката както на амоксицилин, така и на клавуланова киселина след перорално приложение на амоксицилин/клавуланова киселина при здрави мъже и жени.

Бъбречна недостатъчност

Общият серумен клирънс на амоксицилин/клавуланова киселина намалява пропорционално на отслабването на бъбречната функция. Понижението на клирънса на продукта е по-изразено за амоксицилин, отколкото за клавуланова киселина, тъй като по-голямата част от амоксицилин се екскретира чрез бъбреците. Затова дозите при бъбречна недостатъчност трябва да предотвратяват нежелано натрупване на амоксицилин, поддържайки адекватни нива на клавуланова киселина (виж точка 4.2).

Чернодробна недостатъчност

Дозите при пациенти с чернодробно увреждане трябва да се определят внимателно и чернодробната функция трябва да се проследява редовно.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Проучванията за токсичност при многократно прилагане на амоксицилин/клавуланова киселина, проведени върху кучета, показват стомашно дразнене, повръщане и промяна в цвета на езика.

Проучвания за карциногенен потенциал не са провеждани с амоксицилин/клавуланова киселина или неговите съставки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Натриев нищестен гликолат (Тип А)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Повидон (К 30)

Еудражит Е100 (Основен бутилметакрилатен съполимер)

Магнезиев стеарат

Филмово покритие на таблетката

Хипромелоза

Титанов диоксид (Е171)

Макрогол 400

Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Да не се съхранява над 25°C

Да се съхранява в оригиналната опаковка, далеч от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVdC/Alu блистер в торбичка (Полиестерно покритие/Алуминиево фолио/Полиестерно покритие/Полиетилен), съдържаща саше от 1g с десикатор.

Да не се яде сашето с десикатор, съдържащо се в торбичката.

Опаковки от 8, 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 28, 30, 60, 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне



Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Екофарм Груп АД
ул. Атанас Дуков №29, ет. 3,
1407 София, България
тел.: (02) 906 90 70
факс: (02) 906 90 71

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20130082

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

Дата на първо разрешаване: 21.02.2013 г.
Дата на последно подновяване: 02.10.2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

