

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Климокс 875 mg/125 mg филмирани таблетки
Climox 875 mg/125 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20100751

Разрешение №

11-3132

02-11-2015

Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Климокс 875 mg/125 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 1003,44 mg амоксицилин трихидрат (*amoxicillin trihydrate*) еквивалентен на 875 mg амоксицилин (*amoxicillin*) и 277,77 mg калиев клавуланат (*potassium clavulanate*) еквивалентен на 125 mg клавуланова киселина (*clavulanic acid*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Климокс 875 mg/125 mg филмирани таблетки са бели на цвят, с форма на капсула, покрити с филм, с надпис „А” от едната страна и надпис „6” и „5” – от другата страна, разделени с делителна черта.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Климокс е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца (вж. 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 абсцес на зъбите с разпространяващ се целулит;
- инфекции на костите и ставите, по-специално остеомиелит.

Трябва да се обърне внимание на официалните указания за правилна употреба на антибактериалните средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

За избора на дозата на Климокс за лечение на отделната инфекция трябва да се има предвид:

- очакваните патогени и вероятната им чувствителност към антибактериалните средства (вж. точка 4.4);
- тежестта и мястото на инфекцията;



възрастта, телесното тегло и бъбречната функция на пациента, както е посочено по-долу.

Употребата на алтернативни форми на Климокс (например такива, осигуряващи по-високи дози на амоксицилин и/или различни съотношения на амоксицилин към клавуланова киселина) трябва да се има предвид според необходимостта (вж. точки 4.4 и 5.1).

При възрастни и деца ≥ 40 kg тази форма на Климокс осигурява обща дневна доза от 1750 mg амоксицилин/250 mg клавуланова киселина при двукратен дневен прием и 2625 mg амоксицилин/375 mg клавуланова киселина при трикратен дневен прием, когато се прилага, както се препоръчва по-долу. За деца < 40 kg, тази форма на Климокс осигурява максимална дневна доза от 1000 – 2800 mg амоксицилин/143 – 400 mg клавуланова киселина, когато се прилага, както се препоръчва по-долу. Ако се счита, че е необходима по-висока дневна доза на амоксицилин, препоръчва се използването на друга форма на Климокс, за да се избегне прилагането на ненужно високи дневни дози на клавуланова киселина (вж. точки 4.4 и 5.1).

Продължителността на лечението трябва да се определя въз основа на отговора на пациента. Някои инфекции (например остеомиелит) изискват по-дълги периоди на лечение. Лечението не трябва да продължава повече от 14 дни без повторен преглед (вж. точка 4.4 относно продължителното лечение).

Възрастни и деца > 40 kg

- стандартна доза (за всички показания) 875mg/125 мг два пъти дневно;
- по-висока доза – (особено за инфекции като остър отит на средното ухо, синусит, инфекции на долните дихателни пътища и инфекции на пикочните пътища): 875 mg/125 mg три пъти на ден.

Деца < 40 kg

Препоръчителни дози:

- 25 mg/3,6 mg до 45 mg/6,4 mg/ kg телесно тегло/ден, разпределени в два приема.
- до 70 mg/10 mg/ kg/ден, разпределени в два отделни приема може да се приеме за някоя инфекция, като възпаление на средното ухо, синусит и инфекции на долните дихателни пътища).

Тъй като таблетите не се делят, деца под 25 kg не трябва да се лекуват с Климокс таблетки.

Таблицата по-долу показва получената доза (mg/kg/телесно тегло) при деца, тежащи между 25 kg и 40 kg при еднократното приложение на таблетка Климокс 875/125 mg.

Телесно тегло [kg]	40	35	30	25	Препоръчителна еднократна доза [mg/ kg/телесно тегло] (вж. по-горе)
Амоксицилин [mg/kg/телесно тегло] за една доза (1 филмирана таблетка)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (до 35)
Клавуланова киселина [mg/kg/телесно тегло] за една доза (1 филмирана таблетка)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (до 5)

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



Няма клинични данни за форми на амоксицилин/клавуланова киселина 7:1 при пациенти на възраст под 2 месеца. Ето защо не могат да се дадат препоръчителни дозировки за тази възрастова група.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага корекция на дозата.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) по-голям от 30 ml/мин.

При пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min, не се препоръчва употребата на формите на Климокс със съотношение на амоксицилин към клавуланова киселина 7:1, тъй като няма налични препоръки за коригиране на дозата.

Пациенти с чернодробно увреждане

Да се дозира внимателно и чернодробната функция да се проследява на равни интервали от време (вж. точки 4.3 и 4.4).

Начин на приложение

Климокс е за перорално приложение.

Да се приема в началото на храненето, за да се намали до минимум потенциалната гастроинтестинална непоносимост и да се оптимизира резорбцията на амоксицилин/клавуланова киселина.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към който и да е от пеницилините или към някое от помощните вещества.

Анамнеза за тежка незабавна реакция на свръхчувствителност (например анафилаксия) към друг бета-лактамен продукт (например цефалоспорин, карбапенем или монобактам).

Анамнеза за жълтеница/чернодробно увреждане, дължащи се на амоксицилин/клавуланова киселина (вж. точка 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди започване на лечение с амоксицилин/клавуланова киселина, пациентът трябва да се разпита внимателно по отношение на предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини или други бета-лактамени продукти (вж. точки 4.3 и 4.8).

Съобщавани са сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактоидни) при пациенти, лекувани с пеницилин. По-вероятно е тези реакции да се появят при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин или при atopични пациенти. При поява на алергична реакция, лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се преустанови и да се назначи подходяща алтернативна терапия.

В случай, че е доказано, че инфекцията се дължи на амоксицилин-чувствителни организми, тогава трябва да се обсъди преминаване от амоксицилин/клавуланова киселина към



амоксицилин в съответствие с официалните указания.

Тази форма на Климокс не е подходяща за употреба, когато е налице висока степен на риск предполагаемите патогени да са резистентни към бета-лактамни продукти, когато тази резистентност не се дължи на бета-лактамази, чувствителни на инхибиране от клавуланова киселина. Тази лекарствена форма не трябва да се използва за лечение на заболяване, причинено от резистентни към пеницилин *S. pneumoniae*.

При пациенти с увредена бъбречна функция или при такива, приемащи високи дози, може да възникнат гърчове (вж. точка 4.8).

Лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се избягва при съмнение за инфекциозна мононуклеоза, тъй като при това заболяване след приложение на амоксицилин е наблюдавана появата на морбилиформен обрив.

Едновременната употреба на алопуринол по време на лечението с амоксицилин може да увеличи вероятността за алергични кожни реакции.

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

Появата на генерализирана еритема в началото на лечението, придружена от висока температура и проявена с пустули, може да е симптом на остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.8). Тази реакция налага спиране на лечението с Климокс и е противопоказание за последващо лечение с амоксицилин.

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се прилага внимателно при пациенти с данни за чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.8).

Събития от страна на черния дроб са съобщавани предимно при мъже и при пациенти в напреднала възраст и те може да се свържат с продължително лечение. Тези събития са съобщавани много рядко при деца. При всички популации, признаците и симптомите обикновено се наблюдават по време на или непосредствено след лечение, но в някои случаи може да не се изявят до няколко седмици след преустановяването на лечението. Тези събития обикновено са обратими. Чернодробните събития може да са тежки и в изключително редки случаи са докладвани смъртни случаи. Тези събития почти винаги са наблюдавани при пациенти със сериозно предхождащо заболяване или приемащи едновременно лекарства, за които е известно, че е възможно да въздействат на черния дроб (вж. точка 4.8).

При почти всички антибактериални средства, включително амоксицилин, се съобщава за колит, свързан с приема на антибиотик, вариращ като тежест от лек до животозастрашаващ (вж. точка 4.8). По тази причина е важно да бъде разпозната диагнозата при пациенти, получили диария по време на или след лечение с какъвто и да е антибиотик. Ако се появи колит, свързан с приложението на антибиотик, лечението с Климокс трябва да се преустанови незабавно, да се направи консултация с лекар и да се започне подходящо лечение. В тази ситуация са противопоказани анти-перисталтичните лекарствени продукти.

По време на продължително лечение е препоръчително периодично да се оценяват органните и системни функции, включително бъбречната, чернодробната и хемопоетичната функция.

Съобщавани са редки случаи на удължаване на протромбиновото време при пациенти лекувани с амоксицилин/клавуланова киселина. При едновременно приложение на антикоагуланти се налага подходящо проследяване. Може да се наложи корекция на дозата на пероралните антикоагуланти за поддържане на желаното ниво на антикоагулация (вж. точка 4.5).



и 4.8).

При пациенти с бъбречно увреждане дозата трябва да се коригира в зависимост от степента на увреждането (вж. точка 4.2).

При пациенти с намалено отделяне на урина, много рядко е наблюдавана кристалурия, главно при парентерално лечение. По време на прилагането на високи дози амоксицилин се препоръчва поддържането на адекватен прием на течности и отделяне на урина, с цел да се намали рискът от амоксицилинова кристалурия. При пациенти с катетър в пикочния мехур, трябва да се провежда редовен визуален контрол (вж. точка 4.9).

По време на лечението с амоксицилин трябва да се използват ензимни глюкозооксидазни методи всеки път, когато се прави изследване за наличие на глюкоза в урината, тъй като при неензимните методи може да се стигне до фалшиво положителни резултати.

Наличието на клавуланова киселина в Климокс може да доведе до неспецифично свързване на IgG и албумин с мембраните на червените кръвни клетки, водещо до фалшиво положителен тест на Coombs.

Има съобщения за положителни резултати от изследванията, използващи Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA тест при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, за които след това е установено, че нямат инфекция с *Aspergillus*. Съобщава се за кръстосани реакции с не-*Aspergillus* полизахариди и полифуранози при теста Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Следователно положителните резултати от тестовете при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, трябва да бъдат интерпретирани внимателно и да се потвърдят чрез други диагностични методи.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Перорални антикоагуланти

Пероралните антикоагуланти и пеницилиновите антибиотици са използвани широко в практиката, без съобщения за взаимодействия. Въпреки това в литературата има описани случаи на повишено международно нормализирано отношение (INR) при пациенти на аценокумарол или варфарин и предписан курс с амоксицилин. При необходимост от едновременно приложение, трябва внимателно да се проследяват протромбиновото време или международното нормализирано отношение при добавянето или спирането на амоксицилин. Освен това може да се наложи корекция на дозата на пероралните антикоагуланти (вж. точки 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Пеницилините може да намалят екскрецията на метотрексат, причинявайки потенциално повишаване на токсичността.

Пробенецид

Едновременната употреба на пробенецид не се препоръчва. Пробенецид намалява бъбречната тубуларна секреция на амоксицилин. Едновременната употреба на пробенецид може да доведе до повишени кръвни нива на амоксицилин, но не и на клавуланова киселина.

Микофенолат мофетил

При пациенти, приемащи микофенолат мофетил, намаление на концентрацията на активния



метаболит микофенолова киселина с около 50% преди прилагане се съобщава непосредствено след започване приема на орална форма на амоксицилин/клавуланова киселина. Промяната в нивото преди прилагане може да не отразява точно промените в общата експозиция на микофенолат мофетил. Поради това промяна в дозата на микофенолат мофетил обикновено не се налага при липса на клинични данни за нарушена функция на присадката. Въпреки това трябва да се провежда стриктно клинично наблюдение по време на прилагане на комбинацията и непосредствено след антибиотична терапия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Изпитванията при животни не показват преки или непреки вредни въздействия върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Ограничени данни за употребата на амоксицилин /клавуланова киселина по време на бременност при хора не показват повишен риск от вродени малформации. В едно проучване при жени с преждевременна руптура на феталната мембрана е съобщено, че профилактичното лечение с амоксицилин /клавуланова киселина може да бъде свързано с повишен риск от некротизиращ ентереколит при новородените. Приложението на амоксицилин /клавуланова киселина по време на бременността трябва да се избягва, освен ако лекарят не прецени, че е необходимо.

Кърмене

Двете съставки се екскретират в кърмата (не са установени ефектите на клавулановата киселина върху кърмачето). Следователно са възможни диария и гъбична инфекция на лигавиците при кърмачето, което може да наложи преустановяване на кърменето. Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използват по време на кърмене само след оценка на съотношението риск/полза от 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 появят нежелани реакции (напр. алергични реакции, замайване, гърчове), които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са диария, гадене и повръщане. Нежеланите лекарствени реакции от клиничните изпитвания и постмаркетинговото наблюдение с амоксицилин/клавуланова киселина, категоризирани по MedDRA системно-органните класове са изброени по-долу.

Дадената по-долу терминология е използвана за класифициране на честотата на нежеланите лекарствени реакции.

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)



<i>Инфекции и инфестации</i>	
Кандидоза на кожата и лигавицата	Чести
Свърхрастеж на нечувствителни микроорганизми	С неизвестна честота
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Обратима левкопения (включително неутропения)	Редки
Тромбоцитопения	Редки
Обратима агранулоцитоза	С неизвестна честота
Хемолитична анемия	С неизвестна честота
Удължаване на времето на кървене и на протромбиновото време ¹	С неизвестна честота
<i>Нарушения на имунната система</i> ¹⁰	
Ангионевротичен оток	С неизвестна честота
Анафилаксия	С неизвестна честота
Синдром наподобяващ серумна болест	С неизвестна честота
Хиперсензитивен васкулит	С неизвестна честота
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Замаяност	Нечести
Главоболие	Нечести
Обратима хиперактивност	С неизвестна честота
Гърчове ²	С неизвестна честота
Асептичен менингит	С неизвестна честота
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Диария	Много чести
Гадене ³	Чести
Повръщане	Чести
Нарушено храносмилане	Нечести
Колит, свързан с приложението на антибиотици ⁴	С неизвестна честота
Черен "космат" език	С неизвестна честота
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Повишение на AST и / или ALT ⁵	Нечести
Хепатит ⁶	С неизвестна честота
Холистатична жълтеница ⁶	С неизвестна честота
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i> ⁷	
Кожен обрив	Нечести
Пруритус	Нечести
Утрикария	Нечести
Еритема мултиформе	Редки
Синдром на Стивънс-Джонсън	С неизвестна честота
Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота
Булозен ексфолиативен дерматит	С неизвестна честота
Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) ⁹	С неизвестна честота
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
Интерстициален нефрит	С неизвестна честота
Кристалурия ⁸	С неизвестна честота

¹ Вижте точка 4.4

² Вижте точка 4.4

³ Появата на гадене е по-честа при перорален прием на високи дози. Ако се появят реакции от



страна на гастроинтестиналния тракт, те могат да се намалят с прием на амоксицилин/клавуланова киселина в началото на храненето.

⁴ Включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит (вж. точка 4.4)

⁵ Умерено повишаване на AST и/или ALT са установени при пациенти, лекувани с бета-лактамни антибиотици, но значението на тези промени не е изяснено.

⁶ Такива реакции са установени и след приложение на други пеницилини и цефалоспорини (вж. точка 4.4).

⁷ Ако се появи алергичен дерматит, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

⁸ Вижте точка 4.9

⁹ Вижте точка 4.3

¹⁰ Вижте точки 4.4

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт 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 национална система за съобщаване, на Изпълнителна агенция по лекарствата.

Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата.

България

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци на предозиране

Може да се наблюдават стомашно-чревни симптоми и нарушаване на водно-електролитния баланс. Наблюдавана е амоксицилинова кристалурия, в някои случаи водеща до бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Гърчове могат да възникнат при пациенти с нарушена бъбречна функция или при тези, приемащи високи дози.

Има съобщения, че амоксицилин се утаява в катетъра на пикочния мехур, основно след интравенозно прилагане на високи дози. Трябва да се прави редовен визуален контрол (вж. точка 4.4).

Лечение на интоксикация

Симптомите от страна на гастроинтестиналния тракт могат да се лекуват 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: Комбинация от пеницилини, включително бета-лактамазни инхибитори; *АТС код:* J01CR02.



Механизъм на действие

Амоксицилин е полусинтетичен пеницилин (бета-лактам антибиотик), който инхибира един или повече ензима (често наричани пеницилин-свързващи протеини, PBPs) в пътя на биосинтеза на бактериалния пептидогликан, който е съществен структурен компонент на бактериалната клетъчна стена. Инхибирането на синтеза на пептидогликана води до отслабване на клетъчната стена, което обикновено се последва от клетъчно разграждане и смърт.

Амоксицилин е чувствителен към разграждане от бета-лактамазите, продуцирани от резистентните бактерии, поради което спектърът му на действие не включва микроорганизми, които произвеждат тези ензими.

Клавулановата киселина е бета-лактам, структурно свързан с пеницилините. Тя инактивира някои бета-лактамазни ензими, като по такъв начин предотвратява инактивирането на амоксицилин. Клавулановата киселина самостоятелно не проявява клинично полезен антибактериален ефект.

PK/PD отношение

Времето над минималната инхибираща концентрация ($T > MIC$) се счита за основен фактор, определящ ефикасността на амоксицилин.

Механизми на резистентност

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

- Инактивиране от тези бактериални бета-лактамази, които не са инхибирани от клавулановата киселина, включително клас В, С и D.
 - Изменение на PBPs, което намалява афинитета на антибактериалния продукт към таргета.
- Липса на пермеабилитет на бактериите или механизми на ефлукс помпата могат да причинят или да допринесат за бактериалната резистентност, особено при Грам-отрицателните бактерии.

Гранични стойности

Критичните граници на МИК (MIC breakpoints) за амоксицилин/клавуланова киселина са тези на Европейския комитет по изпитване на антимикробната чувствителност - The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Организъм	Гранични стойности на чувствителност ($\mu\text{g/ml}$)		
	Чувствителни	Междинни	Резистентни
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Коагулаза-негативни стафилококи ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Грам-отрицателни	≤ 4	8	> 8



Анаероби ¹			
Грам-положителни Анаероби ¹	≤ 4	8	> 8
Гранични стойности, несвързани видове ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Съобщените стойности са за концентрациите на амоксицилин. За целите на изследването на чувствителността концентрацията на клавулановата киселина е фиксирана на 2 mg/l.

² Съобщените стойности са за оксацилин.

³ Стойностите за критичните граници в таблицата се основават на критичните граници за ампицилина.

⁴ Гранични стойности за резистентност със стойности R>8 mg/l подsigуряват съобщаването като резистентни на всички изолати с механизми за резистентност.

⁵ Гранични стойности в таблицата се базират на критичните граници на бензилпеницилин.

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

<u>Микроорганизми, които обичайно са чувствителни</u>
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-чувствителен) ² <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> и други бета-хемолитични стрептококи Групата на <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecium</i> ³
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>



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

§ Естествената междинна чувствителност при липса на придобит механизъм на резистентност.

£ Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни към амоксицилин/клавуланова киселина.

¹ *Streptococcus pneumoniae*, които са резистентни към пеницилин, не трябва да бъдат третирани с тази форма на амоксицилин/клавуланова киселина. Микроорганизмите, които показват каквато и да е степен на намалена чувствителност към пеницилин, не трябва да бъдат лекувани с тази форма (вижте точки 4.2 и 4.4).

² Съобщава се за щамове с намалена чувствителност в някои страни в Европейския съюз с честота, по-висока от 10%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Амоксицилин и клавулановата киселина се дисоциират напълно във воден разтвор с физиологично рН. Двете съставки се резорбират бързо и добре след перорално приложение. Резорбцията на амоксицилин/клавуланова киселина се оптимизира при прием в началото на храненето. След перорално приложение бионаличността на амоксицилин и клавулановата киселина е приблизително 70%. Плазмените профили на двете съставки са сходни и времето за достигане на пикова плазмена концентрация (T_{max}) и при двете е приблизително един час.

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

Средни (\pm SD) фармакокинетични параметри						
Приложено активно (и) вещество (а)	(и)	Доза	C_{max}	T_{max} *	$AUC_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
		(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Амоксицилин						
AMX/CA 875 mg/125 mg		875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,79 \pm 0,79
Клавуланова киселина						



AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
AMX – амоксицилин, CA – клавуланова киселина * Медиана (обхват)					

Серумните концентрации на амоксицилин и клавуланова киселина, постигнати с амоксицилин/клавуланова киселина, са сходни с тези, получени при самостоятелно перорално приложение на еквивалентни дози амоксицилин или 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 около 0,2 l/kg за клавулановата киселина.

След интравенозно приложение амоксицилин и клавуланова киселина се установяват в жлъчния мехур, коремната тъкан, кожата, мастната тъкан, мускулната тъкан, синовиалната и перитонеалната течност, жлъчната течност и гнойта. Амоксицилин не се разпределя съответно в цереброспиналната течност.

От изследванията при животни няма доказателства за значителна тъканна задръжка на лекарствено-производни вещества за никоя от двете съставки. Амоксицилин, подобно на повечето пеницилини, може да се установи в кърмата. Следи от клавуланова киселина също могат да се открият в кърмата (вж. точка 4.6).

Амоксицилин и клавулановата киселина преминават през плацентарната бариера (вж. точка 4.6).

Биотрансформация

Амоксицилин частично се екскретира в урината като неактивна пеницилинова киселина в количества, еквивалентни на 10 до 25% от началната доза. Клавулановата киселина се метаболизира екстензивно при хората и се отделя с урината и фекалиите и като въглероден диоксид в издишвания въздух.

Елиминиране

Основният път на елиминиране на амоксицилин е през бъбреците, докато клавулановата киселина се елиминира както по бъбречни, така и по извънбъбречни механизми.

Амоксицилин/клавуланова киселина има среден елиминационен полуживот от приблизително един час и среден общ клирънс приблизително 25 l/h при здрави индивиди. Приблизително 60 до 70% от амоксицилин и приблизително 40 до 65% от клавулановата киселина се екскретират непроменени в урината през първите шест часа след приложение на еднократна доза амоксицилин/клавуланова киселина 250 mg/125 mg или 500 mg/125 mg таблетки. Според различни проучвания уринната екскреция е 50-85% за амоксицилин и между 27-60% за клавулановата киселина за период от 24 часа. За клавулановата киселина най-голямо количество от лекарството се екскретира през първите два часа след приложение.

Едновременното приложение на пробенецид забавя екскрецията на амоксицилин, но не забавя бъбречната екскреция на клавулановата киселина (вж. точка 4.5).



Възраст

Елиминационният полуживот на амоксицилин е подобен при малки деца на възраст от около 3 месеца до 2 години и при по-големи деца и възрастни. При много малките деца (включително преждевременно родени бебета) през първата седмица от живота интервалът на прилагане не трябва да надхвърля прилагане два пъти дневно, поради незрялост на бъбречния път на елиминиране. Тъй като при пациентите в напреднала възраст е по-голяма вероятността да имат намалена бъбречна функция, изборът на дозата трябва да е с повишено внимание и може да е полезно да се проследява бъбречната функция.

Пол

След перорално приложение на амоксицилин/клавуланова киселина при здрави мъже и жени, полът не е оказал значимо влияние върху фармакокинетичните показатели нито на амоксицилин, нито на клавулановата киселина.

Бъбречно увреждане

Общият серумен клирънс на амоксицилин/клавуланова киселина намалява пропорционално с намаляването на бъбречната функция. Понижаването на лекарствения клирънс е по-изразено за амоксицилин, отколкото за клавулановата киселина, тъй като по-голяма част от амоксицилин се екскретира през бъбреците. Поради тази причина дозирането при бъбречно увреждане трябва да предпазва от нежелано натрупване на амоксицилин като едновременно се поддържат подходящи нива на клавулановата киселина (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Дозирането при пациенти с чернодробно увреждане трябва да е с повишено внимание и чернодробната функция да се проследява на равни интервали от време.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Проучвания за токсичност при многократно приложение, проведено при кучета, с амоксицилин/клавуланова киселина показват стомашно дразнене и повръщане, както и промяна в цвета на езика.

Не са провеждани изпитвания за карциногенност с амоксицилин/клавуланова киселина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза (Avicel PH101)

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Обвивка

* Опадри бял 06B58855

Изопропилов алкохол



Метилен хлорид

*** състав на Опадри Бял**

Хипромелоза 5 ср (E464)

Титаниев диоксид (E 171)

Макрогол PEG 400

Хипромелоза 15 ср (E464)

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Не се изискват специални условия за съхранение.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Климокс 875 mg/125 mg филмирани таблетки: 2 блистера x 7 таблетки в картонена кутия с листовка за пациента

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
бул.“Г.М.Димитров” № 1, гр. София 1172, България
тел.: + 359 2 962 54 54
факс: + 359 2 9603 703
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-11309/18.11.2010

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

18.11.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2015г.

