

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20040102
Разрешение №	38876 / 16-08-2017
Одобрение №/.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Forcid Solutab 875 mg /125 mg dispersible tablets

Форсид Солутаб 875 mg /125 mg диспергиращи се таблетки


2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергиращи се таблетки.

Таблетките са светло-кремави, продълговати таблетки с надписани логото  и код 425.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Амоксицилин/клавуланова киселина таблетки са показани 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)
- Придобита в обществото пневмония
- 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 антибактериалните 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 необходимо 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 ≥ 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, синиут, инфекции на долните дихателни пътища и инфекции на пикочните пътища): 875 mg/125 mg, три пъти дневно.

Деца < 40 kg

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

- 25 mg/3.6 mg/kg/дневно до 45 mg/6.4 mg/kg/дневно, приложени като две отделни дози;
- 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, синиут и инфекции на долните дихателни пътища).

Няма клинични данни по отношение на формите на амоксицилин / клавуланова киселина 7:1 в дози по-високи от 45 mg/6.4 mg на килограм дневно при деца под 2-годишна възраст.

При пациенти под 2-месечна възраст няма клинични данни по отношение на формите на амоксицилин / клавуланова киселина 7:1. Затова не могат да се направят препоръки за дозиране при тази популация.

Пациенти в старческа възраст:

Не се счита за необходима промяна на дозата.

Бъбречна недостатъчност:

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



При пациенти с креатининов клирънс (CrCl) по-нисък от 30 ml/min не се препоръчва употребата на форми амоксицилин / клавуланова киселина със съотношение амоксицилин към клавуланова киселина 7:1 и 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

Таблетките амоксицилин / клавуланова киселина са 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 за IV-формата и да бъде продължено с перорална форма.

Таблетките амоксицилин/клавуланова киселина на Астелас могат да се поглъщат цели с чаша вода или да се разтворят в половин чаша вода (най-малко 30 ml) и да се разбъркат добре преди да се изпият.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към някой от пеницилините или към някое от помощните вещества.

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 при употреба

Преди започване на лечение с амоксицилин/клавуланова киселина, трябва да се направи внимателно изследване за предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини или други бета-лактамни антибиотици (виж точки 4.3 и 4.8).

При пациенти на лечение с пеницилин са съобщени сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактоидни реакции). Тези реакции са по-вероятни при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилини и при лица с атопия. 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 микроорганизъм(и) с доказана чувствителност към амоксицилин, трябва да се има предвид преминаване от амоксицилин/клавуланова киселина на амоксицилин в съответствие с официалните ръководства.

Тази форма на амоксицилин/клавуланова киселина не е подходяща за употреба, когато е наличен висок риск предполагаемите патогени да са с понижена чувствителност към бета-лактамни антибиотици, която не се медира от бета-лактамаза, податлива на инхибиране с клавуланова киселина. Тази форма не трябва да се използва за лечение на пеницилин-резистентни *pneumoniae*.



Свръхчувствителност свързана с остър коронарен синдром

В редки случаи по време на лечение с амоксицилин са съобщавани реакции на свръхчувствителност (остър коронарен синдром, свързан със свръхчувствителност, вж. точка 4.8) и трябва да се има предвид съответно лечение.

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 след употреба на амоксицилин се свързва морбилиформен обрив.

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 екзантемна пустулоза (ОГЕП) (виж точка 4.8). Тази реакция изисква спиране на амоксицилин/клавуланова киселина и всяко последващо 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 съобщавани при деца. Във всички популации, белезите и симптомите обикновено настъпват по време или скоро след лечение, но в някои случаи може да не се извият до няколко седмици след спиране на лечението. Те обикновено са обратими. Чернодробните събития може да са тежки и в изключително редки случаи е съобщаван летален изход. Те почти винаги се извияват при пациенти със сериозни съпътстващи заболявания или такива приемащи едновременно лекарствени продукти, за които в известно, че имат потенциал за чернодробни събития (виж точка 4.8).

При почти всички антибиотици 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 по органи, системи, функция включително на бъбречната, чернодробна и хемопоетична функции.

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, 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 точка 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 амоксицилин/клавуланова киселина 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, които след това се оказва, че нямат инфекция с *Aspergillus*. Съобщени са кръстосани реакции между не-*Aspergillus* полизахаридите и полифуранозидите 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.

Форсид Солутаб съдържа 0,64 mmol (25 mg) калий в една таблетка. Количество калий, по-високо от 1 mmol дневно трябва да бъде взето под внимание при пациенти с намалена бъбречна функция или при пациенти на диета с ограничен прием на калий.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Перорални антикоагуланти

Пероралните антикоагуланти и антибиотиците от пенилининовата група са широко използвани в практиката без съобщения за взаимодействия. Въпреки това в литературата са налични случаи на повишено международно нормализирано съотношение (international normalised ratio - INR) при пациенти на поддържащо лечение с аценокумарол или варфарин, на които е назначен курс с амоксицилин. Ако се налага съвместно приложение, трябва внимателно да се проследяват протромбиновото време или международно нормализирано съотношение (international normalised ratio - INR) при добавяне или спиране на амоксицилин. Освен 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 може да доведе до възможно повишение 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 повишаване и удължаване на кръвните нива на амоксицилин, но не и на клавулановата киселина.

4.6 Бременност и кърмене



Бременност

Проучванията с животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (виж точка 5.3). Ограничените данни от приложение на амоксицилин/клавуланова киселина по време на бременност при хора не показват повишен риск от вродени малформации. В едно проучване с жени с преждевременна руптура преди термина на феталната мембрана е съобщено, че профилатичното 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 съществена.

Кърмене

И двете вещества се екскретират в кърмата (нищо не се знае за ефектите на клавулановата киселина върху кърмачето). Следователно при кърмачета са възможни диария и гъбични инфекции на лигавиците и затова може да се наложи кърменето да се спре. Трябва да се има предвид и възможността от сенсибилизация. Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва по време на кърмене само след оценка на 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 изявят нежелани реакции (напр. алергични реакции, замайване, гърчове), които може да повлияят върху способността за шофиране и работа с машини (виж точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Нежеланите лекарствени реакции получени по време на клиничните проучвания и от постмаркетинговия период с амоксицилин/клавуланова киселина са сортирани по MedDRA и са изредени 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 ($\geq 1/1000$ 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).

Инфекции и инфестации	
Кожно-лигавична кандидоза	Чести
Свърхрастеж на нечувствителни микроорганизми	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Обратима левкопения (включително неутропения)	Редки
Тромбоцитопения	Редки
Обратима агранулоцитоза	С неизвестна честота
Хемолитична анемия	С неизвестна честота
Удължено време на кръвене и	С неизвестна честота



протромбиново време ¹	
<u>Нарушения на имунната система¹⁰</u>	
Ангioneвротичен оток	С неизвестна честота
Анафилаксия	С неизвестна честота
Синдром наподобяващ серумна болест	С неизвестна честота
Алергичен васкулит	С неизвестна честота
Остър коронарен синдром, свързан със свръхчувствителност (синдром на Kounis) (вж. точка 4.4).	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>Стомашно-чревни нарушения</u>	
Диария	Много чести
Гадене ³	Чести
Повръщане	Чести
Лошо храносмилане	Нечести
Антибиотично-свързан колит ⁴	С неизвестна честота
Черен език с косъмчета	С неизвестна честота
<u>Хепато-билиарни нарушения</u>	
Повишение на AST и/или ALT 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 (ОГЕП) ⁹	С неизвестна честота
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>	
Интерстициален нефрит	С неизвестна честота
Кристалурия ⁸	С неизвестна честота

¹ Виж точка 4.4

² Виж точка 4.4

³ Гаденето е по-често свързано с по-високи дози перорално. Ако са изявиени стомашно-чревните реакции, те могат да се намалят чрез прием на амоксицилин/клавуланова киселина в началото на хранене.

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

⁵ Отбелязано е умерено повишение на AST и/или ALT при пациенти лекувани с антибиотици от бета-лактамина клас, но значимостта на данни не е известна.

⁶ Тези събития са отбелязани и с други пеницилини и цефалоспорини (виж точка 4.4)

⁷ Ако настъпи алергичен дерматит, лечението трябва да се спре (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 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: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми и белези на предозиране

Може да се изявят гастроинтестинални симптоми и нарушения, както и нарушения на водно-електролитния баланс. Наблюдавана е свързана с амоксицилин кристалурия, която в някои случаи води до бъбречна недостатъчност (виж точка 4.4).

При пациенти с бъбречна недостатъчност или такива получаващи високи дози може да се проявят гърчове.

Съобщено е, че амоксицилин може да 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

Стомашно-чревните симптоми може да се повлияват симптоматично, като се обърне особено 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 с инхибитори на бета-лактамазата; АТС код: J01CR02

Механизъм на действие

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

Амоксицилин е чувствителен на разграждането от бета-лактамази произведени от резистентните бактерии и следователно спектърът на активност на амоксицилин самостоятелно не включва микроорганизми, които произвеждат тези ензими.

Клавулановата киселина е бета-лактам, близък по структура с пеницилините. Тя инактивира някои от бета-лактамазните ензими и във връзка с това профилактира инактивирането на амоксицилин. Самостоятелно клавулановата киселина не проявява клинично полезно антибактериално действие.



ФК/ФД връзка

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

Механизъм на резистентност

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

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

Непроницаемостта на бактериите или механизмите на ефлуксна помпа може да доведат или да допринесат за бактериална резистентност, главно при Грам-отрицателните бактерии.

Гранични стойности

Граничните стойности за MIC на амоксицин/клавуланова киселина се тези на Европейския комитет за определяне на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)).

Микроорганизъм	Граничните стойности за чувствителност ($\mu\text{g/ml}$)		
	Чувствителен	Умерена чувствителност	Резистентен
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Коагулаза-отрицателни стафилококи ²	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ³	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0.5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Грам-отрицателни анаероби ¹	≤ 4	8	> 8
Грам-положителни анаероби ¹	≤ 4	8	> 8
Несвързани с щамата гранични стойности	≤ 2	4-8	> 8

¹ Съобщените стойности са за концентрация амоксицилин. За целите на изпитването за чувствителност, концентрациите на клавуланова киселина са фиксирани на 2 mg/l.
² Съобщените стойности са за концентрация оксацилин.
³ Цифрите за гранични стойности в таблицата се основава на граничните стойности за ампицилин.
⁴ Граничните стойности при $R > 8$ mg/l потвърждават, че всички изолати с механизми за резистентност са докладвани като резистентни.
⁵ Гранични стойности в таблицата се основават на граничните стойности за бензилпеницилин.

Разпространението на резистентността за определени щамове може да варира географски и във времето, поради което е желателно да има регионална информация за резистентността, особено



при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се търси съвет от експерт, когато регионалното разпространение на резистентност е такова, че ползата от активното вещество е под въпрос при поне някои видове инфекции.

Най-често чувствителни щамове

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 присъща 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 burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§ Нормално с умерена чувствителност при отсъствие на придобит механизъм на резистентност.

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

¹ *Streptococcus pneumoniae*, който е изцяло чувствителен на пеницилин може да се лекува с тази форма на амоксицилин/клавуланова киселина (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

Резорбция

Амоксицилинът и клавулановата киселина се разделят напълно във воден разтвор с физиологично рН. Двата компонента се резорбират бързо и добре след перорално приложение. Резорбцията на амоксицилин/клавуланова киселина е оптимална при прием на лекарствения продукт в началото на храненето. След перорално приложение, амоксицилин и клавуланова киселина са с 70% бионаличност приблизително. Плазмените профили на двата компонента и времето за достигане на максимални плазмени концентрации (T_{max}) във всеки случай е приблизително един час.

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

Средни (\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					
AMX/CA 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					
AMX/CA 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

AMX – амоксицилин, CA – клавуланова киселина
* средни (граници)

Серумни концентрации на амоксицилин и клавуланова киселина достигнатите с амоксицилин/клавуланова киселина са подобни на тези постигнати при перорално приложение на еквивалентни дози амоксицилин и клавуланова киселина.

Разпределение

Около 25% от общата плазмена клавуланова киселина и 18% от общия плазмен амоксицилин се свързва с протеините. Аперентният 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, и амоксицилин и клавулановата киселина се откриват в жлъчния мехур, коремните тъкани, кожата, мазнините, мускулната тъкан, синовиалната и перитонеална



течности, жлъчката и гнойта. Амоксицилин не се разпределя достатъчно в цереброспиналната течност.

От проучвания с животни няма данни и за двата компонента за значимо задържане в тъканите на произхождащ от лекарствения продукт материал. Амоксицилин подобно на повечето пеницилини може да се открие в кърмата. Следи клавуланова киселина могат също да се установят в кърмата (виж точка 4.6).

И амоксицилин, и клавулановата киселина са показали, че преминават през плацентарната бариера (виж точка 4.6).

Биотрансформация

Амоксицилин частично се екскретира в урината като неактивна пеницилоинова 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, и като въглероден диоксид в издишания въздух.

Елиминиране

Основният път на елиминиране за амоксицилин е чрез бъбреците, докато за клавулановата киселина то е както чрез бъбречен, така и по небъбречен механизъм. Амоксицилин/клавуланова киселина има среден елиминационен полуживот от приблизително един час и среден общ клирънс от приблизително 25 l/h при здрави лица. Приблизително 60 до 70% амоксицилин и приблизително 40 до 65% от клавулановата киселина се екскретират непроменени в урината по време на първите 6 h след приложение на таблетки амоксицилин/ клавуланова киселина 250 mg/125 mg или 500 mg/125 mg. Множество проучвания показват, че уринарна екскреция е 50-85% за амоксицилин и между 27-60% за клавулановата киселина за 24-часов период. В частност за клавулановата киселина, най-голямото 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 клавулановата киселина (виж точка 4.5).

Възраст

Елиминационният полуживот на амоксицилин е подобен за деца на възраст от около 3 месеца до 2 години, както и за по-големи деца и възрастни. За всяко малко дете (включително преждевременно родени) през първата седмица от живота интервалът на приложение не трябва да надвишава двукратно дневно приложение поради незрялост на бъбречните пътища за елиминиране. Тъй като пациентите в старческа възраст е по-вероятно да са с намалена бъбречна функция изборът на доза трябва да става внимателно и може да е полезно да се проследява бъбречната функция.

Пол

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

Бъбречна недостатъчност

Общият серумен клирънс на амоксицилин/клавуланова киселина намалява пропорционално с отслабването на бъбречната функция. Намаленето на клирънса на продукта е по-изразено за амоксицилин, отколкото за клавулановата киселина, тъй като по-голяма част амоксицилин се екскретира чрез бъбречен път. Затова дозите при бъбречна недостатъчност трябва да профилактират прекалено натрупване на амоксицилин докато поддържат достатъчни нива на клавулановата киселина (виж точка 4.2).



Чернодробна недостатъчност

Пациентите с чернодробна недостатъчност трябва да се дозират с внимание, а чернодробната функция да се проследява на редовни интервали.

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 почакват стомашно дразнене и 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

Микрокристална целулоза

Диспергираща се целулоза

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Ванилин

Мандаринова есенция (мандаринова есенция, малтодекстрин, глицеролов триацетат)

Лимонена есенция (лимонена есенция, малтодекстрин, E306 (токофероли))

Захарин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Форсид Солутаб диспергиращи се таблетки са опаковани в блистери от двойно алуминиево фолио (PA/Alu/PVC/Alu) и са налични в картонени кутии по 10, 14 или 20 броя таблетки.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma d.o.o.
Šmartinska cesta 53,
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20040102

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

Дата на първо разрешаване: 08.03.2004
Дата на последно подновяване: 19.11.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2017 г.

