ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Амоксиклав ® Квиктаб 500mg/125mg таблети за перорална суспензија
Амоксиклав ® Квиктаб 875mg/125mg таблети за перорална суспензија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 таблета за перорална суспензија содржи 500 mg амоксицилин во форма на амоксицилин трихидрат и 125 mg клавуланска киселина во форма на калиум клавуланат.
1 таблета за перорална суспензија содржи 875 mg амоксицилин во форма на амоксицилин трихидрат и 125 mg клавуланска киселина во форма на калиум клавуланат.

Амоксиклав Квиктаб 625 mg содржи 6,5 mg аспартам (E951).
Амоксиклав Квиктаб 1000 mg содржи 9,5 mg аспартам (E951).

За комплетната листа на помошни состојки видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети за перорална суспензија/перорални дисперзибилни таблети.
Жолтокафени дамкасти, октагонални таблети со ароматичен мирис и вкус на тропско овошје.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Амоксиклав Квиктаб е погоден за лекување на следните инфекции кај возрасни и деца (видете го делот 4.2, 4.4 и 5.1):

- Акутен бактериски синузитис (соодветно дијагностициран)
- Акутен отитис медиа
- Акутна егзацербација на хроничен бронхитис (соодветно дијагностициран)
- Друштвено стекната пневмонија
- Циститис
- Пиелонефритис
- Инфекции на кожата и меките ткива, вклучително целулитис, каснувања од животни, сериозни дентални абсцеси со опсежен целулитис
- Инфекции на коските и зглобовите, особено остеомиелитис

За соодветно користење на антибиотиците потребно е внимателно следење

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО СКОПЈЕ

на препорачаните водичи (протоколи).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозите се изразуваат во однос на содржина на амоксицилин/клавуланска киселина. При одредување на дозата за лекување на индивидуална инфекција треба да се земат во предвид:

- Очекуваните патогени и нивната очекувана чувствителност на антибактериски агенси (видете го делот 4.4).
- Сериозноста и местото на инфекција.
- Возраста, телесната тежина и бубрежната функција на пациентот.

Доколку е неопходно треба да се земе во предвид користењето на други формулации на Амоксиклав Квиктаб (на пр. тие кои обезбедуваат повисоки дози на амоксицилин и/или различен однос на амоксицилин и клавуланска киселина) (види дел 4.4 и 5.1).

Амоксиклав Квиктаб 625 mg
За возрасни и деца ≥ 40 kg, Амоксиклав Квиктаб 625 mg обезбедува вкупна дневна доза од 1500 mg амоксицилин/375 mg клавуланска киселина кога се дава како што е препорачано подолу. За деца <40 kg, оваа формулација обезбедува максимална дневна доза од 2400 mg амоксицилин/600 mg клавуланска киселина, кога се дава како што е препорачано подолу. Доколку има потреба од повисоки дози на амоксицилин, се препорачува да се користи друга формулација на Амоксиклав со цел да се избегне непотребна администрација на високи дози на клавуланска киселина (видете го делот 4.4 и 5.1).

Времетраењето на терапијата треба да се одреди во зависност од одговорот на пациентот. Некои инфекции (пр. остеомиелитис) бараат подолг третман. Третманот не треба да се продолжи подолго од 14 дена без повторна контрола (видете го делот 4.4 кој се однесува на пролонгирана терапија).

Возрасни и деца ≥40 kg
Една таблета од 500 mg/125 mg три пати на ден.

Деца <40 kg
20 mg/5 mg/kg/ден до 60 mg/15 mg/kg/ден поделена на три дози.

Децата може да се третираат со Амоксиклав таблети или суспензија. Третман со Амоксиклав суспензија се препорачува кај деца на возраст од 6 години и помлади. Нема достапни клинички податоци за Амоксиклав 4:1 формулации во врска со дози повисоки од 40 mg/10 mg/kg/ден кај деца под 2 годишна возраст.

Постари лица
Не е потребно прилагодување на дозата.

Ренално нарушување
Прилагодување на дозата се базира на највисоката препорачана концентрација на амоксицилин.

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО
СКОПЈЕ

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со креатинин клиренс (CrCl) поголем од 0,5 ml/s (30 ml/min).

Возрасни и деца ≥40 kg

CrCl: 0,17-0,5 ml/s (10-30 ml/min)	500 mg/125 mg два пати на ден
CrCl<0,17 ml/s (10 ml/min)	500 mg/125 mg еднаш на ден
хемодијализа	500 mg/125 mg на секои 24 часа и една дополнителна доза од 500 mg/125 mg за време на хемодијализа, која треба да се повтори на крајот на хемодијализата (бидејќи концентрациите и на амоксицилин и на клавуланска киселина се намалени).

Деца <40 kg

CrCl: 0,17-0,5 ml/s (10-30 ml/min)	15 mg/3,75 mg/kg два пати на ден (не повеќе од 500/125 mg два пати на ден
CrCl <0,17 ml/s (10 ml/min)	15 mg/3,75 mg/kg како единечна дневна доза (не повеќе од 500/125 mg).
Хемодијализа	15 mg/3,75 mg/kg како единечна дневна доза. Пред хемодијализа треба да се даде дополнителна доза од 15 mg/3,75 mg/kg/доза. Со цел да се обезбедат циркулирачките вредности на лекот, потребно е после хемодијализа да се даде дополнителна доза од 15 mg/3,75 mg/kg.

Хепатално нарушување

При употреба на овој лек потребна е претпазливост и следење на црнодробната функција во редовни временски интервали (видете го делот 4.3 и 4.4).

Начин на администрација

Амоксиклав Квиктаб е наменет за перорална употреба.

За да се намалат потенцијалните гастроинтестинални потешкотии и да се оптимизира апсорпцијата на амоксицилин/клавуланска киселина, лекот треба да се земе на почеток на оброкот.

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО
СКОПЈЕ

Терапијата може да се започне и парентерално согласно Збирниот извештај за особините на лекот за интравенозна формулација и да се продолжи со перорална формулација.

Пред употреба дисперзибилните таблети треба да се измешаат со мала количина на вода, или да се растворат во устата пред голтање.

Амоксиклав Квиктаб 1000 mg
За возрасни и деца ≥40 kg, Амоксиклав Квиктаб 1000 mg обезбедува вкупна дневна доза од 1750 mg амоксицилин/250 mg клавуланска киселина дадена во две дози или вкупна дневна доза од 2625 mg амоксицилин/375 mg клавуланска киселина дадена во три дози, кога се дава како што е препорачано подолу. За деца <40 kg, оваа формулација обезбедува максимална дневна доза од 1000-2800 mg амоксицилин/143-400 mg клавуланска киселина, кога се дава како што е препорачано подолу.
Доколку има потреба од повисоки дози на амоксицилин, се препорачува да се користи друга формулација на Амоксиклав со цел да се избегне непотребна администрација на високи дози на клавуланска киселина (видете го делот 4.4 и 5.1).

Времетраењето на терапијата треба да се одреди во зависност од одговорот на пациентот. Некои инфекции (пр. остеомиелитис) бараат подолг третман. Третманот не треба да се продолжи подолго од 14 дена без повторна контрола (видете го делот 4.4 кој се однесува на пролонгирана терапија).

Возрасни
Препорачани дози:
- Стандардна доза: (за сите индикации) една таблета од 875 mg/125 mg два пати на ден.
- Повисока доза- (особено при инфекции како што се отитис медиа, синузитис, инфекции на долниот дел на респираторниот тракт и инфекции на уринарниот тракт): една таблета од 875 mg/125 mg три пати на ден.

Деца <40 kg
Децата може да се третираат со Амоксиклав таблети или суспензија. Третман со Амоксиклав суспензија се препорачува кај деца на возраст од 6 години и помлади.

Препорачани дози:
- 25 mg/3,6 mg/kg/ден до 45 mg/6,4 mg/kg/ден поделени во две дози
- до 70 mg/10 mg/kg/ден поделени во две дози (во случај на некои инфекции како што се отитис медиа, синузитис и инфекции на долен респираторен тракт).

Нема достапни клинички студии за амоксицилин/клавуланска киселина 7:1 формулации кои вклучуваат пациенти под 2 годишна возраст. Администрација на лекот кај оваа возрасна група не се препорачува.

Нема достапни клинички студии за амоксицилин/клавуланска киселина 7:1 формулации кои вклучуваат пациенти под 2 месечна возраст. Администрација на лекот кај оваа возрасна група не се препорачува.

Постари лица

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО
СКОПЈЕ

Не е потребно прилагодување на дозата.

Ренално нарушување
Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со креатинин клиренс (CrCl) поголем од 0,5 ml/s (30 ml/min).

Бидејќи не постојат препораки за дозно прилагодување, Амоксиклав Квиктаб 1000 mg дисперзибилни таблети не се препорачуваат кај пациенти со креатинин клиренс помал од 0,5 ml/s (30 ml/min).

Хепатално нарушување
При употреба на овој лек потребна е претпазливост и следење на црно-дробната функција во редовни временски интервали (видете го делот 4.3 и 4.4).

Начин на администрација
Амоксиклав Квиктаб е наменет за перорална употреба.

За да се намалат потенцијалните гастроинтестинални потешкотии и да се оптимизира апсорпцијата на амоксицилин/клавуланска киселина, лекот треба да се земе на почеток на оброкот.

Пред употреба дисперзибилните таблети треба да се измешаат со мала количина на вода, или да се растворат во устата пред голтање.

4.3 Контраиндикации
Преосетливост на активни супстанции, на било кој пеницилин или на било кој ексципиенс.
Историја на сериозни моментални хиперсензитивни реакции (пр. анафилакса) на други бета-лактамски агенси (пр. цефалоспорини, карбапенеми или монобактами).
Историја на жолтица/хепатално нарушување поврзано со амоксицилин/клавуланска киселина (видете го делот 4.8).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања
Пред започнување на терапија со амоксицилин/клавуланска киселина, потребна е посебна претпазливост во врска со претходни хиперсензитивни реакции на пеницилини, цефалоспорини или други бета-лактамски агенси (видете дел 4.3 и 4.8).
Сериозни и повремено фатални хиперсензитивни (анафилактоидни) реакции биле пријавени кај пациенти на терапија со пеницилин. Овие реакции најчесто се јавуваат кај индивидуи со историја на хиперсензитивност на пеницилин и кај атопични индивидуи. Доколку се јави алергиска реакција, терапијата со амоксицилин/клавуланска киселина треба да се прекине и да се замени со соодветна алтернативна терапија.

Во случај кога е докажано дека инфекцијата се должи на микроорганизми осетливи на амоксицилин, тогаш треба да се направи промена на терапијата од амоксицилин/клавуланска киселина на амоксицилин во согласност со локалните водичи.

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО
СКОПЈЕ

Оваа формулација на Амоксиклав не е погодна за употреба кога постои висок ризик дека можниот патоген е отпорен на бета-лактамски агенси кои не се посредувани од бета-лактамази осетливи на инхибиција на клавуланска киселина. Оваа формулација не треба да се користи за третман на *S.pneumoniae* отпорна на пеницилин.

Конвулзии може да се јават кај пациенти со нарушена ренална функција или кај оние кои примаат високи дози (видете го делот 4.8).
Амоксицилин/клавуланска киселина треба да се избегнува доколку постои сомневање за инфективна мононуклеоза откако морбилиформен раш се придружил на постоечката состојба по користењето на амоксицилин.

Истовремена употреба на алопуринол за време на третман со амоксицилин може да ја зголеми веројатноста од појава на кожни алергиски реакции.

Продолжена употреба може повремено да резултира со прекумерен раст (намножување) на неосетливи микроорганизми.

Појава на почеток на третманот на генерализирана еритема придружена со треска и пустула може да биде симптом за акутна генерализирана егзантемозна пустулоза (AGEP) (видете го делот 4.8). Оваа реакција бара прекин на третманот на Амоксиклав Квиктаб и е контраиндицирана последователната администрација на амоксицилин.

Амоксицилин/клавуланска киселина треба да се користи со претпазливост кај пациенти со знаци на хепатално нарушување (видете го делот 4.2).

Проблеми со хепарот се забележани воглавно кај машки и постари пациенти и најчесто биле поврзани со пролонгиран третман. Ова е многу ретко забележано кај деца. Кај сите популации, знаците и симптомите вообичаено се јавуваат за време или непосредно после третманот, но во некои случаи можно е да не е очигледно се додека не поминат неколку недели после третманот.

Овие се најчесто реверзибилни. Хепаталните проблеми може да бидат сериозни, а во екстремно ретки случаи пријавена е смрт. Овие хепатални проблеми скоро секогаш се појавувале кај пациенти кои боледувале од сериозни болести или пациенти кои истовремено земале лекови за кои е познато дека имаат потенцијал да предизвикаат хепатални несакани ефекти (видете го делот 4.8).

Колитис предизвикан од антибиотици е пријавен кај скоро сите антибактериски агенси и може да варира во сериозноста од умерен до живото-загрозувачки (видете го делот 4.8). Поради тоа, значајно е да се земе во предвид оваа дијагноза кај пациенти кои имаат дијареа за време или после администрација на било кој антибиотик. Доколку дојде до појава на ваков тип на колитис, треба веднаш да се прекине третманот со амоксицилин/клавуланска киселина, да се консултира лекар и да се даде соодветен третман. Антиперисталтиците се контраиндицирани во оваа ситуација.

При пролонгиран третман се препорачува периодична контрола на функциите на органските системи, вклучително и реналната, хепаталната и хематопоетската функција. Продолжување на протромбинското време ретко е пријавено кај пациенти кои примаат амоксицилин/клавуланска киселина. Потребен е соодветен мониторинг

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО СКОПЈЕ

при истовремена употреба на антикоагуланси. Прилагодување на дозата на оралните антикоагуланси може да биде неопходно за одржување на посакуваното ниво на антикоагулација (видете го делот 4.5 и 4.8).

Кај пациенти со ренална инсуфициенција, дозата треба да се прилагоди соодветно на степенот на нарушување (видете го делот 4.2).

Кај пациенти со намалено излачување на урина, многу ретко се појавува кристалурија, првенствено при парентерална примена на амоксицилин со клавуланска киселина. За да се намали можноста од појава на амоксицилинска кристалурија при употреба на високи дози, мора да се одржува соодветен однос на внесување на течности и диуреза. Кај пациенти со уринарен катетер, потребна е редовна контрола на протокот на катетрите (видете го делот 4.9).

За време на третманот со амоксицилин, секогаш при тестирање на присуство на глукоза во урина треба да се користат ензиматски глукозо оксидазни методи, бидејќи неензиматските методи може да доведат до лажно позитивен резултат.

Присуството на клавуланска киселина во Амоксиклав Квиктаб може да доведе до неспецифично врзување на IgG и албуминот со мембраните на еритроцитите што води до лажно-позитивен Coombs-ов тест.

Постојат извештаи за позитивни тест резултати при употреба на Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA тест кај пациенти кои употребувале амоксицилин/клавуланска киселина и кај кои последователно е докажано дека немаат Aspergillus инфекција. Пријавени се вкрстени реакции со не-Aspergillus полисахариди и полифуранози со Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA тестот. Поради тоа, потребна е внимателна интерпретација и потврда со други дијагностички методи на позитивните тест резултати кај пациенти кои употребуваат амоксицилин/клавуланска киселина.

Таблетите содржат 6,5 mg на аспартам (E951), извор на фенилаланин. Аспартам може да биде штетен за луѓе со фенилкетонурија.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

<u>Орални антикоагуланси</u>
Оралните антикоагуланси и пеницилинските антибиотици широко се употребуваат во пракса без пријава на некоја интеракција.
Сепак, во литературата постојат случаи на зголемен INR (интернационален нормализиран индекс) кај пациенти кои се на терапија со аценокумарол или варфарин и имаат пропишано терапија со амоксицилин. Доколку истовремената употреба е неопходна, протромбинското време или INR (интернационален нормализиран индекс) треба внимателно да се мониторира со додавање или прекин на амоксицилинот. Неопходно е прилагодување на дозата на оралните антикоагуланси (видете го делот 4.4 и 4.8).

<u>Метотрексат</u>
Пеницилините може да ја редуцираат екскрецијата на метотрексат предизвикувајќи потенцијално зголемување на токсичноста.

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО
СКОПЈЕ

Пробенецид
Истовремена употреба на пробенецид не се препорачува. Пробенецид ја намалува реналната тубуларна секреција на амоксицилин. Истовремената употреба со Амоксиклав Квиктаб може да резултира со зголемени и пролонгирани вредности на амоксицилин во крвта, но не и на клавуланската киселина.

Микофенолат мофетил:
Кај пациенти кои примале микофенолат мофетил регистрирано е намалување на МРА концентрациите пред администрација на дозата за околу 50% кај пациенти со ренални трансплантанти во деновите непосредно по започнување на пероралната терапија со амоксицилин плус клавулонска киселина. Промените во нивото пред дозата не ги прикажуваат прецизно промените во вкупната експозиција на МРА. Поради тоа, промените во дозата на микофенолат мофетил вообичаено не се потребни во отсуство на клинички податоци за дисфункција на графтот. Меѓутоа, потребен е внимателен клинички мониторинг во текот на комбинацијата и кратко време по антибиотскиот третман.

4.6 Употреба за време на бременост и лактација

Бременост
Студиите кај животни не покажале директно или индиректно штетно дејство врз бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој (видете го делот 5.3). Ограничени податоци за употребата на амоксицилин/клавуланска киселина за време на бременост кај луѓе не покажале зголемен ризик од конгенитални малформации. Сепак, поединечна студија кај жени со предвремена, прематурна руптура на феталната мембрана покажала дека профилактичното лекување со амоксицилин/клавуланска киселина може да е асоцирано со зголемен ризик од некротизирачки ентероколитис кај новороденчињата. Употребата за време на бременост треба да се избегнува, освен ако лекарот не смета дека е неопходно.

Доење
Двете супстанции се екскретираат во мајчиното млеко (не се знае ништо за ефектите на клавуланска киселина врз доенчето). Последователно, можна е појава на дијареа и габични инфекции на мукозните мембрани кај доенчето, поради што е потребно да се прекине доењето. Амоксицилин/клавуланска киселина треба да се користи за време на доење само после проценка на потенцијалната корист во однос на ризикот од страна на лекар.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини
Нема податоци за влијанието врз способноста за возење и ракување со машини. Сепак, можна е појава на несакани дејства (алергиски реакции, вртоглавица, конвулзии), кои може да влијаат врз способноста за возење и ракување со машини (видете го делот 4.8).

4.8 Несакани дејства

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО
СКОПЈЕ

Најчестите несакани дејства се дијареа, гадење, повраќање. Несаканите дејства потекнуваат од клиничките студии и пост-маркетиншкото искуство со Амоксиклав Квиктаб и се класифицирани по органски системи (според MeDRA класификација).

Според честота на појавување несаканите дејства се класифицирани како:
Многу чести (≥ 1/10)
Чести (≥1/100 до <1/10)
Помалку чести (≥1/1000 до <1/100)
Ретки (≥1/10000 до <1/1000)
Многу ретки (<1/10000)
Непозната честота (честотата не може да се одреди од расположливите податоци)

Инфекции и инфестации
Чести: мукокутанозни габични инфекции,
Непозната честота: прекумерен раст (намножување) на неосетливи микроорганизми,

Нарушување на крвта и лимфниот систем
Ретки: реверзибилна леукопенија (вклучувајќи неутропенија), тромбоцитопенија.
Непозната честота: реверзибилна агранулоцитоза, хемолитичка анемија, продолжување на времето на крварење и протромбинското време[1],
Непозната честота: еозинофилија (само при употреба на Амоксиклав Квиктаб 1000 mg).

Нарушување на имунолошкиот систем[10]
Непозната честота: ангионевротски едем, анафилакса, синдром налик на серумска болест, хиперсензитивен васкулитис.

Нарушување на нервниот систем
Помалку чести: вртоглавица, главоболка,
Непозната честота: реверзибилна хиперактивност, асептичен менингитис, конвулзии[2].

Гастроинтестинални нарушувања
Многу чести: дијареа
Чести: гадење[3], повраќање
Помалку чести: индигестија
Непозната честота: колитис поврзан со употреба на антибиотици[4], црн влакнест јазик,

Хепатобилијарни нарушувања
Помалку чести: зголемување на AST и/или ALT[5]
Непозната честота: хепатитис[6], холестатска жолтица

Нарушување на кожата и поткожното ткиво[7]
Помалку чести: кожен исип , пруритус, уртикарија
Ретки: еритема мултиформе
Непозната честота: Steven-Johanson-ов синдром, токсична епидермална некролиза, булозен ексфолијативен дерматитис, акутна генерализирана егзентематозна пустулоза (AGEP)[9].

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО
СКОПЈЕ

Ренални и уринарни нарушувања
Непозната честота: интерстицијален нефритис, кристалурија[8]

[1]Видете го делот 4.4.
[2]Видете го делот 4.4.
[3]Гадењето е често поврзано со употреба на повисоки перорални дози. Доколку гастроинтестиналните реакции се евидентни, може да се намалат со употреба на амоксицилин/клавуланска киселина на почеток на оброкот.
[4]Вклучуваат псеудомембранозен колитис и хеморагичен колитис (видете го делот 4.4).
[5]Умерено зголемување на AST и/или ALT е забележано кај пациенти третирани со бета-лактамски антибиотици, но нивното значење не е познато.
[6]Овие појави се поврзани со употреба на други пеницилини и цефалоспорин (видете го делот 4.4).
[7]Доколку се јави некоја реакција на хиперсензитивен дерматит, треба да се прекине третманот (видете го делот 4.4).
[8]Видете го делот 4.9.
[9]Видете го делот 4.3.
[10]Видете го делот 4.3.и 4.4.

4.9 Предозирање
А) Симптоми и знаци на предозирање

Можна е појава на гастроинтестинални симптоми и нарушување на течностите и електролитниот баланс. Во одредени случаи забележана е појава на амоксицилин кристалурија, која во одредени случаи може да доведе до ренална инсуфициенција (видете го делот 4.4).

Конвулзии може да се јават кај пациенти со нарушена ренална функција или кај оние кои употребуваат високи дози.

Пријавена е појава на преципитација на амоксицилин во уринарните катетри, особено после интравенска администрација на високи дози. Потребна е редовна контрола на уринарните катетри (видете го делот 4.4).

Б) Третман на интоксикација
Гастронтестиналните симптоми може да се третираат симптоматски, со посебно внимание на вода/електролитен баланс.
Амоксицилин/клавуланска киселина може да се отстрани со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамија
АТС код: J01CR02

Фармакотерапевтска група: Комбинација од пеницилини со бета-лактамски инхибитори.

Механизам на делување

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО
СКОПЈЕ

Амоксиклав Квиктаб е семисинтетски пеницилин (бета-лактамски антибиотик) кој инхибира еден или повеќе ензими (пеницилин-врзувачки протеини (PBPs) во биосинтетскиот пат на бактерискиот пептидогликан, кој е интегрална структурна компонента на бактерискиот клеточен зид. Инхибицијата на синтезата на пептидогликан води до ослабнување на клеточниот зид, што обично е проследено со клеточна лиза и смрт.

Амоксицилин е осетлив на деградација на бета-лактамази произведени од резистентни бактерии и поради тоа спектрумот на активност на амоксицилин не вклучува микроорганизми кои ги продуцираат овие ензими.

Клавуланската киселина е бета-лактам, структурно сличен со пеницилинот. Клавуланската киселина инактивира одредени бета-лактамаза ензими со што се спречува инактивација на амоксицилин. Клавулнаската киселина сама не врши клинички корисен антибактериски ефект.

Фармакокинетика/Фармакодинамика (PK/PD) поврзаност

Времето над минималната инхибиторна концентрација (T > MIC) се смета за главен фактор за ефикасноста на амоксицилин.

Механизми на резистентност

Постојат два главни механизми на резистентност на амоксицилин/клавуланска киселина:

- Инактивација од страна на оние бактериски бета-лактамази кои сами по себе не се инхибирани од клавуланската киселина, вклучувајќи класа B,C и D.
- Промена на пеницилин-врзувачките протеини (PBPs), што го редуцира афинитетот на антибактерискиот агенс за целта.

Непропустливоста на бактериите или на механизмите на пумпата за истекување може да предизвикаат или да придонесат за бактериска резистентност, посебно кај Грам-негативни бактерии.

Гранични вредности

Според Европскиот Комитет за Испитување на Антимикробната Осетливост (EUCAST) граничните вредности на MIC за амоксицилин/клавуланска киселина се:

Микроорганизми	Пресечни точки на осетливост (mcg/ml)		
	Осетливи	Умерено осетливи	Резистентни
Haemophilus influenzae[1]	≤1	-	>1
Moraxella catarrhalis[1]	≤1	-	>1
Staphylococcus aureus[2]	≤2	-	>2
Коагулаза-негативни стафилококи[2]	≤0,25		>0,25

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО
СКОПЈЕ

Enterococcus [1]	≤4	8	>8
Streptococcus A, B, C, G[5]	≤0,25	-	>0,25
Streptococcus pneumoniae[3]	≤0,5	1-2	>2
Enterobacteriaceae[5]	-	-	>8
Грам-негативни анаероби[1]	≤4	8	>8
Грам-позитивни анаероби[1]	≤4	8	>8
Пресечни точки кои не се поврзани со одредени видови[1]	≤2	4-8	>8

[1] Пријавените вредности се за концентрации на амоксицилин. За цели кога се тестира чувствителноста, концентрациите на клавуланска киселина е фиксирана на 2 mg/l.
[2] Пријавените вредности се концентрации на оксацилин.
[3] Граничните вредности се базирани на ампицилин "Breakpoints"
[4] Граничните вредности на резистентност од R> 8mg/l обезбедуваат дека сите изолати со механизми на резистентност се пријавена резистентност.
[5] Граничните вредности во табелата се базирани на бензилпеницилин "Breakpoints".

Преваленцата на резистентност може да варира географски и со време за селектирани видови, и затоа е посакувана локалната информација за резистентност, посебно кога се третираат тешки инфекции. Неопходно е советување од страна на експерт кога локалната преваленца на резистентност е таква да користа од лекот и кај незначителни типови на инфекции е во прашање.

Вообичаено чувствителни организми

Аеробно Грам-позитивни микроорганизми
Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (метицилин -чувствителна)[£]
Коагулаза негативни стафилококи (метицилин -чувствителна)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae [1]
Streptococcus pyogenes и други бета-хемолитички *streptococci*
Streptococcus viridans група

Аеробно Грам-негативни микроорганизми
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae[2]
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Анаеробни микроорганизми

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО СКОПЈЕ

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА * СКОПЈЕ *
МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО

Видови за кои здобиената резистентност може да претставува проблем
Аеробно Грам-позитивни микроорганизми *Enterococcus faecium* [$]
Аеробно Грам-негативни микроорганизми *Escherichia coli* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis Proteus* *vulgaris*
Суштински резистентни организми
Аеробно грам-негативни микроорганизми *Acinetobacter sp.* *Citrobacter freundii* *Enterobacter sp.* *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia spp.* *Pseudomonas sp. Serratia* *sp.* *Stenotrophomonas maltophilia* Останати микроорганизми *Clamydophilia pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti Mycoplasma* *pneumoniae*
[$] Природна интермедијарна чувствителност во отсуство на стекнат механизам на резистентност. [£] Сите метицилин резистентни стафилококи се резистентни на амоксицилин/клавуланска киселина. [1] *Streptococcus pneumoniae* кои се резистентни на пеницилин не треба да бидат третирани со оваа формулација на амоксицилин/клавуланска киселина (види дел 4.2 и 4.4). [2] Соеви со намалена чувствителност се пријавени во некои земји на ЕУ со

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Амоксицилин и клавуланската киселина, целосно се растворуваат во воден раствор при физиолошки pH. Двете компоненти брзо и рапидно се апсорбираат по орален пат на администрација. Апсорпција на амоксицилин/клавуланска киселина се оптимизира кога се зема на почетокот на оброкот. По перорална администрација, амоксицилин и клавуланската киселина имаат приближно 70% биорасположливост. Плазма профилот на двете компоненти е сличен и времето до постигнување на пик плазма концентрации (T_{max}) за двете компоненти е приближно еден час.

Фармакокинетските резултати за студија, во кои амоксицилин/клавуланската

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО СКОПЈЕ

киселина (500 mg/125 mg таблети дадени три пати на ден) била администрирана во состојба на гладување кај групи на здрави волонтери е прикажано подолу.

Средни (±СД) фармакокинетски параметри					
Администрирана активна супстанца	Доза (mg)	Cmax (µg/ml)	Tmax* (h)	AUC (0-24h) (µg.h/ml)	T 1/2 (h)
Амоксицилин					
AMX/CA 500mg/125mg	500	7.19 ±2.26	1.5 (1.0-2.5)	53.5 ±8.87	1.15 ±0.20
Клавуланска киселина					
AMX/CA 500mg/125mg	125	2.40 ±0.83	1.5 (1.0-2.0)	15.72 ±3.86	0.98 ±0.12
AMX-амоксицилин, CA-клавуланска киселина *Медиана (ранг)					

Серумските концентрации на амоксицилин и клавуланска киселина се слични на тие кои се создаваат со оралната администрација на еквивалентни дози само на амоксицилин или клавуланска киселина.

Дистрибуција

Околу 25% од вкупната клавуланска киселина во плазмата и 18% од вкупниот амоксицилин во плазмата е врзан за протеини. Волуменот на дистрибуција е околу 0,3-0,4 l/kg за амоксицилин и околу 0,21 l/KB за клавуланска киселина.

По интравенозна администрација, двете компоненти амоксицилин и клавуланска киселина се пронајдени во жолчното кесе, абдоминалното ткиво, кожата, масното, мускулното ткиво, синовијалната и перитонеална течност, жолчката и гнојот. Амоксицилин адекватно не се дистрибуира во цереброспиналната течност.

Од студии со животни не постои доказ за значителна кумулација на секоја компонента од комбинацијата. Амоксицилин, како и повеќето пеницилини, може да се детектираа во хуманото млеко. Количини во трагови на клавуланска киселина може исто така да се детектираат во мајчиното млеко (види дел.4.6).

И амоксицилин и клавуланска киселина се покажало дека минуваат низ плацентарната бариера (види дел 4.6).

Биотрансформација

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО
СКОПЈЕ

Амоксицилин делумно се излачува во урината како неактивна пеницилоична киселина во количини еквивалентни од 10 до 25% од иницијалната доза. Клавуланската киселина екстензивно се метаболизира и се елиминира преку урина и фецес и преку издишаниот воздух.

Екскреција
Главниот пат на елиминација за амоксицилин е преку бубрезите, додека за клавуланска киселина е преку ренални и не-ренални механизми.

Амоксицилин/клавуланската киселина има среден полупериод на елиминација приближно еден час и среден тотален клиренс од приближно 25 l/h кај здрави субјекти. Приближно 60 до 70 % од амоксицилин и приближно 40 до 65% од клавуланската киселина се излачуваат непроменето преку урината за време на првите 6 часа по администрација на единечен Амоксицилин/клавуланска киселина 250mg/125mg или 500mg/125 mg таблети. Различни студии покажуваат дека уринарната екскреција е помеѓу 50-85% за амоксицилин и помеѓу 27-60% за клавуланска киселина за време на период од 24 часа. Кај клавуланската киселина, најголемата количина од лекот се излачува за време на првите 2 часа по администрацијата.

Истовременото користење на пробенецид ја одложува екскрецијата на амоксицилин, но не ја одложува реналната екскреција на клавуланска киселина (види дел 4.5).

Возраст
Полупериодот на елиминација на амоксицилин е сличен кај деца на возраст од околу 3 месеца до 2 години и поголеми деца и возрасни. За многу мали деца (вклучувајќи предвремено родени) во првите недели од животот интервалот на администрација не треба да ја надмине администрацијата од два пати на ден заради незрелоста на реналните патишта за елиминација. Веројатноста дека повозрасните пациенти имаат намалена ренална функција, упатува дека треба со внимание да се направи селекција на дозите, и корисно е да се мониторира бубрежната функција.

Пол
По перорална администрација на амоксицилин/клавуланска киселина кај здрави мажи и жени, полот нема значително влијание на фармакокинетиката ниту на амоксицилин ниту на клавуланската киселина.

Бубрежно
оштетување

Тоталниот серумски клиренс на амоксицилин/клавуланска киселина се намалува пропорционално со намалување на бубрежната функција. Намалување на клиренсот на лекот е повеќе изразен за амоксицилин отколку за клавуланска киселина, затоа што повисока пропорција на амоксицилин се излачува по бубрежен пат. Затоа, треба да се намалат дозите кај бубрежното оштетување

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО
СКОПЈЕ

за да се намали акумулацијата на амоксицилин додека треба да се одржуваат адекватни вредностите на клавуланска киселина (види дел 4.2).

Хепатално оштетување

Кај пациенти со хепатално оштетување треба дозите внимателно да се одредат и да се мониторира хепаталната функција во редовни временски интервали.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Претклинички податоци не укажуваат на опасност од примена на лекот кај луѓе (студии за безбедносна фармакологија, генотоксичност и токсичност за репродукција).

Студии за тоскичност по повеќекратна апликација кај кучиња со амоксицилин/клавуланска киселина укажуваат на појава на желудочна надразнетост, повраќање и дисколорација на јазикот.

Студии за карциногеност не се спроведени со амоксицилин/клавуланска киселина.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6,1 Листа на ексципиенси

арома на мешавина од тропско овошје
арома на сладок портокал
аспартам
колоидна анхидридна силика
железо оксид (жолт) Е172
талк
хидрогенизирано рицинусово масло,
силифицирана микрокристална целулоза

6.2 Инкомпатибилност
Не постои

6.3 Рок на употреба
3 години

6.4 Начин на чување
Да се чува на температура до 25°C, заштитен од влага.

РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО СКОПЈЕ

Лекот се чува на места недостапни за деца.

6.5 Пакување (природа и содржина на пакувањето)
Кутија со 14 (7x2) таблети во Alu/Alu блистер фолија.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ЛЕК Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр.33, Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември 2013 година