

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

АМОКЛАВИН BID 1000 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи:

amoxicillin	875 mg (произведен од говеда, овци или козјо млеко)
clavulanic acid	125 mg

Ексципиенси:

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложени таблети

Бела, филм-обложена, без мирис, благо конвексна издолжена таблета со хомоген изглед, со разделна линија од едната стран и означена со DEVA од другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Амоклавин е индициран за третман на следниве инфекции кај возрасни и деца (видете ги деловите 4.2, 4.4 и 5.1):

- Акутен бактериски синуситис (адекватно дијагностициран)
- Акутен отитис медиа
- Акутна егзацербација на хроничен бронхитис (адекватно дијагностицирана)
- Вонболничка пневмонија
- Циститис
- Пиелонефритис
- Инфекции на кожа и меки ткива, особено целулитис, каснување од животно, тежок дентален абцес со целулитис кој се шири
- Инфекции на коски и зглобови, особено остеомиелитис

Посебно внимание треба да се обрати на официјалните водичи (протоколи) за соодветно користење на антибактериски лекови.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозите се изразени како содржина на амоксицилин/клавуланска киселина со исклучок кога дозите се изразени во рамките на индивидуалните компоненти.

При изборот на дозата на Амоклавин за третман на индивидуална инфекција исто така треба да се земат во предвид и:



- Очекуваниот патоген и неговата очекувана осетливост на антибактериските лекови (видете дел 4.4)
- Тежината и местото на инфекција
- Возраста, тежината и реналната функција на пациентот како што е прикажано подолу

Треба да се земат во предвид доколку е неопходно и користењето на алтернативни формулации и јачини на лек кој содржи амоксицилин и клавуланска киселина (на пр. тие кои обезбедуваат повисоки дози на амоксицилин и/или различен однос на амоксицилин и клавуланска киселина) (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

За возрасни и деца со телесна тежина ≥ 40 kg, оваа формулација на Амоклавин (7:1) обезбедува дневна доза од 1750 mg амоксицилин/250 mg клавуланска киселина кога е дозирано два пати на ден, односно 2625 mg амоксицилин/375 mg клавуланска киселина со дозирање три пати на ден, кога е дозирано како што се препорачува подолу.

За деца со телесна тежина ≤ 40 kg, оваа формулација на Амоклавин обезбедува максимална дневна доза од 1000-2800 mg амоксицилин/143-400 mg клавуланска киселина, кога е администрирано како што е препорачано подолу.

Доколку се смета дека е неопходно повисока доза на амоксицилин, се препорачува да се одбере алтернативна формулација на комбинација на амоксицилин и клавуланска киселина, како би се избегнала непотребната употреба на високи дневни дози на клавуланска киселина (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

Времетраењето на терапијата треба да се одреди према одговорот на пациентот на терапијата. Некои инфекции (на пр. остеомиелитис) имаат потреба од подолг третман. Третманот не треба да трае подолго од 14 дена без предходно повторена клиничка процена (видете дел 4.4 кој се однесува на пролонгирана терапија).

Возрасни лица и деца со телесна тежина ≥ 40 kg

Препорачани дози:

- стандардни дози: (за сите индикации) 875 mg/125 mg два пати на ден;
- повисоки дози: (особено за инфекции како отитис медиа, синуситис, инфекции на долен респираторен тракт и инфекции на уринарен тракт) 875/125 три пати на ден

Деца со телесна тежина ≤ 40 kg

За деца со телесна тежина помала од 40 kg достапни се други формулации на лекот.

Препорачани дози:

- 25 mg/3.6 mg/kg/ден до 45 mg/6.4 mg/kg/ден поделени во две дози;
- Доза до 70 mg/10mg/kg/ден поделена во две поделени дози може да се земе во предвид за некои инфекции (како што е отитис медиа, синуситис и инфекции на долен респираторен тракт)

Бидејќи филм-обложените таблети не се предвидени за делење на половина, децата со тежина помала од 25 kg не смеат да бидат третирани со Амоклавин филм-обложените таблети.

Во наведената табела се прикажани примените дози (mg/kg телесна тежина) кај деца со телесна тежина од 25 kg до 40 kg по администрација на една 875 mg/125 mg филм-обложена таблета.



Телесна тежина [kg]	40	35	30	25	Препорачана поединечна доза [mg/kg телесна тежина] (видете погоре)
Амоксицилин [mg/kg телесна тежина] по еднократна доза (1 филм-обложена таблета)	21.9	25.0	29.2	35.0	12.5 – 22.5 (до 35)
Клавуланска киселина [mg/kg телесна тежина] по еднократна доза (1 филм-обложена таблета)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.8 – 3.2 (до 5)

Деца со телесна тежина помала од 25 kg треба да бидат третирани со други формулации на комбинација на амоксицилин и клавуланска киселина.

Не се достапни клинички податоци за примена на комбинацијата на амоксицилин и клавуланска киселина во формулации 7:1, во дози повисоки од 45 mg/6.4 mg на kg телесна тежина на ден кај деца под 2 години.

Не постојат клинички податоци за примена на комбинацијата на амоксицилин и клавуланска киселина во формулации 7:1, кај деца под 2 месечна возраст. Поради тоа, препораки за дозирање кај оваа возрасна популација не може да се дадат.

Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата.

Оштетена бубрежна функција

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со вредности на креатинин клиренс (CrCL) поголеми од 30ml/min.

Кај пациенти со креатинин клиренс помал од 30 ml/min, користење на комбинации на амоксицилин и клавуланска киселина со однос на амоксицилин према клавуланска киселина од 7:1 не се препорачува, затоа што не постојат препораки за прилагодување на дозата.

Оштетена функција на црниот дроб

Треба да се дозира со претпазливост и хепаталната функција да се мониторира во регуларни интервали (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

Начин на администрација

Амоклавин е наменет за перорална употреба.



Амоклавин треба да се администрира заедно со оброкот за да се минимизира потенцијалната гастроинтестинална неподносливост.

Терапијата може да се започне со парентерална употреба на лекот согласно Збирниот извештај за IV-формулација на лекот кој ќе се употребува и да се продолжи со перорален препарат.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност кон активните супстанции, кон било кој пеницилин или кон било кој од ексипиенсите (видете дел 6.1).

Историја на тешки хиперсензитивни реакции кои настануваат веднаш (на. пр анафилакса) на друг бета-лактамски лек (на. пр. цефалоспорин, карбапенем или монобактам).

Историја на жолтица/хепатално нарушување предизвикано од амоксицилин/клавуланска киселина (видете дел 4.8).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Пред започнување на терапијата со амоксицилин/клавуланска киселина, треба внимателно да се испита постоење на претходни хиперсензитивни реакции на пеницилини, цефалоспорини или на други бета-лактамски лекови (видете ги деловите 4.3 и 4.8).

Сериозни и понекогаш фатални хиперсензитивни реакции (вклучувајќи анафилактоидни и тешки кожни несакани реакции) биле пријавени кај пациенти на пеницилинска терапија. Овие реакции поверојатно е да се јават кај лица со историја на пеницилинска хиперсензитивност и кај лица со atopична конституција. Доколку се јави алергиска реакција, терапијата со амоксицилин/клавуланска киселина треба да се прекине и да се даде соодветна алтернативна терапија.

Во случај да е докажано дека инфекцијата е предизвикана од амоксицилин осетливи организми, тогаш треба да се разгледа можноста дали да се промени терапијата од амоксицилин/клавуланска киселина на терапија со амоксицилин во согласност со актуелните водичи.

Оваа формулација на Амоклавин не е погодна да се користи кога постои висок ризик можните патогени да се резистентни на бета лактамски антибиотици, со механизам кој не е посредуван од бета-лактамаза осетливи на инхибиција на клавуланската киселина. Оваа формулација не треба да се користи за третмен на пеницилин резистентни *S. pneumoniae*.

Конвулзии може да се јават кај пациенти кои имаат нарушена ренална функција или оние кои примаат високи дози на лекот (видете дел.4.8).

Амоксицилин/клавуланска киселина треба да се избегнува доколку постои сомневање за инфективна моноклеуза, бидејќи појавата на морбилиформен раш била асоцирана со оваа состојба по користењето на амоксицилин.

Конкомитантна употреба на алопуринол за време на третман со амоксицилин може да ја зголеми веројатноста од алергиски реакции на кожата.

Пролонгирано користење може да резултира повремено со размножување на неосетливи микроорганизми.



При започнување на третманот, појавата на генерализиран еритем со пустули, пропратен со температура (треска), може да биде симптом на акутен генерализиран пустулозан егзантем (AGEP) (видете дел 4.8). Појавата на наведената реакција налага прекин на употребат на комбинацијата амоксицилин/клавуланска киселина и во тој случај е контраиндицирана последователна аминистрација на амоксицилин.

Амоксицилин/клавуланската киселина треба да се користи со претпазливост кај пациенти кај кои постои доказ за хепатално нарушување (видете ги деловите 4.2, 4.3 и 4.8).

Хепатални настани се пријавени предоминантно кај мажи и повозрасни пациенти и најчесто биле поврзани со пролонгиран третман. Овие настани многу ретко биле забележани кај деца. Кај сите популации, знаците и симптомите обично се појавуваат за време или непосредно по третманот, но во некои случаи не стануваат манифестни се додека не поминат неколку недели од прекилот на терапијата. Овие промени се обичаено реверзибилни. Хепаталните настани може да бидат тешки и во екстремно ретки околности, биле пријавени и смртни исходи. Тие скоро секогаш се јавувале кај пациенти кои боледувале од сериозни болести или земале конкомитантни лекарства за кои се знае дека имаат потенцијал да предизвикат хепатални ефекти (видете дел 4.8).

Колитис предизвикан од антибиотици е пријавен скоро со сите антибиотски лекови вклучувајќи го и амоксицилинот и може според тежина да биде од лесен до витално-загрозувачки (видете дел 4.8). Затоа е важно во предвид да се земе наведената дијагноза кај пациентите кои имаат дијареа за време или непосредно по администрацијата на било кој антибиотик. Доколку се појави антибиотик-асоциран колитис, треба веднаш да се прекине со употребата на Амоклавин и да се консултира доктор за да се иницира соодветна терапија. Анти-перисталтична терапија е контраиндицирани во вакви ситуации.

Периодична проценка на функциите на органските системи, вклучувајќи ја реналната, хепаталната и хематопоезската функција е препорачливо за време на пролонгирана терапија.

Продолжување на протромбинското време е пријавено ретко кај пациенти кои примаат амоксицилин/клавуланска киселина. Соодветно мониторирање треба да се спроведе кога истовремено се препишуваат антикоагуланси. Може да биде неопходно прилагодување на дозите на пероралните антикоагуланси за одржување на посакуваното ниво на коагулација (видете ги деловите 4.5 и 4.8).

Кај пациенти со ренални оштетувања, дозите треба да се прилагодат според степенот на оштетувањето (видете дел.4.2).

Кај пациенти со намалено излачување на урина, многу ретко е забележана кристалурија, предоминантно при парентералната терапија. За време на администрацијата на високи дози на амоксицилин, се препорачува да се одржи адекватен внес на течности и излачувањето на урина за да се намали можноста од евентуална амоксицилинска кристалурија. Кај пациенти со катетер на мочниот меур, потребна е редовна контрола на проодноста на катетерот (видете дел 4.9).

За време на третманот со амоксицилин, секогаш треба да се користат ензимски гликоза-оксидаза методи кога се тестира присуството на гликоза во урината, бидејќи може да се јават лажно позитивни резултати со не-ензимски методи.



Присуството на клавуланска киселина во Амоклавин може да предизвика неспецифично врзување на IgG и албумините со мембраните на еритроцитите и да предизвика лажно позитивен Coombs-ов тест.

Постојат пријавени случаи на позитивен тест при користење на Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA тест кај пациенти кои примале амоксицилин/клавуланска киселина и кај кои последователно било откриено дека немале Aspergillus инфекција. Вкрстени реакции биле пријавени со не-Aspergillus полисахариди и полифуранози со Bio-Rad laboratories Platelia Asperillus EIA тест. Затоа, треба позитивниот резултат од тестот кај пациенти кај кои се дава амоксицилин/клавуланска киселина да се интерпретира со претпазливост и да се потврди со други дијагностички методи.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Перорални антикоагуланси

Пероралните антикоагуланси и пеницилинските антибиотици се широко распространети во праксата без пријавени интеракции. Сепак, во литературата постојат случаи на покачен интернационален нормализиран индекс (однос) кај пациенти третирани со аценокумарол или варфарин и препишана терапија со амоксицилин. Доколку е неопходна истовремена употреба на лековите, протромбинското време или интернационалниот нормализиран индекс (однос) треба внимателно да се мониторира со додавање или прекинување на терапијата со амоксицилин. Додатно, може да е неопходно прилагодување на дозата на пероралните антикоагуланси (видете ги деловите 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Пеницилините може да ја намалат екскрецијата на метотрексат, што може да доведе до зголемување на токсичноста.

Пробенецид

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

Микофенолат-мофетил

Кај пациенти кај кои се употребувал микофенолат-мофетил, пријавено е намалување на концентрацијата на активниот метаболит, микофенолна киселина (МРА), одредена пред давањето на дозата од околу 50% по започнување на пероралната употреба на амоксицилин и клавуланска киселина. Промената во наведената концентрација пред давање на дозата не мора прецизно да ја претстави промената во вкупната експозиција на МРА. Поради тоа, промената на дозата на микофенолат-мофетил обично не би требало да биде неопходна, доколку се одсутни клинички показатели на нарушување на функцијата на графтоот. Сепак, се советува внимателно клиничко следење во текот на истовремената употреба на наведените лекови, како и кратко време по завршеното лекување со антибиотикот.

4.6 Фертилитет, бременсот и доене

Бременост

Студиите кај животни не индицираат на директни или индиректни штетни ефекти поврзани со бременост, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој (видете дел 5.3). Ограничените податоци за користење на амоксицилин/клавуланска киселина за време на бременост кај луѓе не укажува на зголемен ризик од конгенитални малформации. Во една клиничка студија кај жени со



предвремена, прематурна руптура на феталната мембрана, било пријавено дека профилактичкиот третман со амоксицилин/клавуланска киселина може да е асоциран со зголемување на ризикот од некротизирачки ентероколитис кај новороденчиња. Употребата на лекот треба да се избегнува за време на бременост, освен доколку докторот не процени дека употребата на лекот е неопходна.

Доење

Двете активни компоненти се излачуваат во хуманото млеко (не се познати ефектите на клавуланската киселина кај деца кои се доени). Последователно, дијареа и габични инфекции на мукозната мембрана се можни кај доенчето, така што можеби е потребно да се прекине со доењето. Треба да се има во предвид можноста од појава на сензибилизација.

Амоксицилин/клавуланска киселина треба единствено да се користи за време на доењето после адекватна проценка на односот корист/ризик од употребата на лекот од страна на докторот.

4.7 Влијание врз способноста за управување со моторно возило и ракување со машини

Не се изведени студии за проценка на влијанието врз способноста за возење или ракување со машини. Сепак, несакани ефекти може да се јават (на пр. алергиски реакции, вртоглавица, конвулзии) кои може да влијаат врз способноста за возење и ракување со машини (видете дел 4.8).

4.8 Несакани дејства

Најчестите пријавени несакани ефекти на лекот се дијареа, гадење и повраќање.

Во понатамошниот текст се наведени несаканите дејства на комбинацијата амоксицилин/клавуланска киселина добиени на основа на клинички испитувања и постмаркетиншко следење, класифицирани према MedDRA System Organ Class.

Следниве терминологи се користени за да се класифицира честотата на несаканите ефекти:

Многу често ($\geq 1/10$)

Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Помалку често ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Ретко ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$)

Многу ретко ($< 1/10.000$)

Непознато (не може да се процени од расположливите податоци)

Инфекции и инфестации	
Мукокутана кандидијаза	Често
Прекумерен раст на не-чувствителни организми	Непознато
Нарушувања во крвта и лимфниот систем	
Реверзибилна леукопенија (вклучувајќи неутропенија)	Ретко
Тромбоцитопенија	Ретко
Реверзибилна агранулоцитоза	Непознато
Хемолитичка анемија	Непознато
Продолжено време на крварење и протромбинско време ¹	Непознато
Имунолошки нарушувања¹⁰	
Ангионеуротски едем	Непознато



Анафилакса	Непознато
Синдром сличен на серумска болест	Непознато
Хиперсензитивен васкулитис	Непознато
Нарушувања на нервниот систем	
Вртоглавица	Помалку често
Главоболка	Помалку често
Реверзибилна хиперактивност	Непознато
Конвулзии ²	Непознато
Асептичен менингитис	Непознато
Гастроинтестинални нарушувања	
Дијареа	Многу често
Гадење ³	Често
Повраќање	Често
Нарушено варење	Помалку често
Колитис асоциран со антибиотици ⁴	Непознато
Црн влакнест јазик	Непознато
Хепатобилијарни нарушувања	
Зголемени вредност на AST и/или ALT ⁵	Помалку често
Хепатитис ⁶	Непознато
Холестатска жолтица ⁶	Непознато
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво⁷	
Кожен раш	Помалку често
Пруритус	Помалку често
Уртикарија	Помалку често
Мултиформен еритем	Ретко
Stevens-Johnson-ов синдром	Непознато
Токсична епидермална некролиза	Непознато
Булозен ексфолијативен дерматитис	Непознато
Акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (AGEP) ⁹	Непознато
Реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (AEGP) ⁹	Непознато
Ренални и уринарни нарушувања	
Интерстицијален нефритис	Непознато
Кристалурија ⁸	Непознато
¹ Видете дел 4.4 ² Видете дел 4.4 ³ Наузеа е многу почесто асоцирана со високи перорални дози. Доколку гастроинтестиналните реакции се евидентни, тие може да се намалат со земање на Амоклавин на почетокот од оброкот. ⁴ Вклучувајќи псевдомембранозен колитис и хеморагичен колитис (видете дел 4.4) ⁵ Умерено зголемување на AST и/или ALT било забележано кај пациенти третирани со бета-лактамска класа на антибиотици, но значајноста на овие резултати е непозната. ⁶ Овие несакани ефекти се забележани со други пеницилини и цефалоспорини (видете дел 4.4) ⁷ Ако се појават било какви знаци за реакции на хиперсензитивен дерматитис, третманот треба да се прекине (видете дел 4.4). ⁸ Видете дел 4.9 ⁹ Видете дел 4.4 ¹⁰ Видете ги деловите 4.3 и 4.4	

Пријавување на несакани реакции

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.



4.8 Предозирање

Симптоми и знаци на предозирање

Можна е манифестација на гастроинтестинални симптоми и нарушување во рамнотежата на течности и електролити. Забележано е дека амоксицилинската кристалурија во некои случаеви доведува до ренална инсуфициенција (видете дел 4.4).

Конвулзии може да се јават кај пациенти со нарушена ренална функција или кај тие што примаат високи дози на лекот.

Забележано е дека амоксицилин може да предизвика преципитати во катетерите на мочниот меур, особено по интравенска администрација на високи дози. Потербна е редовна проверка на протокот (видете дел 4.4).

Третман на интоксикација

Гастроинтестинални симптоми може да се третираат симптоматски, со претпазливост во однос на балансот на течности и електролити.

Амоксицилин/клавуланска киселина може да се отстранат од циркулацијата со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: комбинација на пеницилини, вклучувајќи и бета-лактамаза инхибитори

АТС код: J01CR02

Механизам на дејство

Амоксицилин е полусинтетски пеницилин (бета-лактамски антибиотик) кој инхибира еден или повеќе ензими (почесто се однесува на пеницилин-врзувачките протеини, PBPs) во биосинтетскиот пат на бактерискиот пептидогликан, кој е интегрално структурна компонента на бактерискиот клеточен ѕид. Инхибицијата на синтеза на пептидогликани води до ослабување на клеточниот ѕид, што вообичаено води до лиза или смрт на клетката.

Амоксицилин е подложен на деградација од страна на бета-лактамазите продуцирани од резистентни бактерии и затоа спектарот на активности на амоксицилин сам не може да ги вклучи организмите кои ги создаваат наведените ензими.

Клавуланската киселина е бета-лактамски структурно сродна со пеницилините. Таа инактивира поедини бета лактамаза ензими и со тоа превенира инактивација на амоксицилин. Клавуланската киселина сама по себе не покажува клинички корисен антибактериски ефект.

Фармакокинетски/фармакодинамски однос

Се смета дека времето на експозиција на концентрации поголеми од минималните инхибиторни концентрации ($T > MIC$) е главен фактор за ефикасноста на амоксицилин.

Механизми на резистентност



Двата основни механизми на резистентност на амоксицилин/клавуланска киселина се:

- Инактивација од страна на бета-лактамазите кои сами по себе не се инаktivирани од страна на клавуланската киселина, вклучувајќи класа В, С и D
- Нарушувања на RBP (протеин врзувачки протеини), со редуцирање на афинитетот на антибактерискиот лек за целните структури

Непропустливоста на бактериите или на механизмите на ефлукс на пумпата може да предизвикаат или придонесат за бактериска резистентност, посебно кај грам негативните бактерии.

Пресечни точки

MIC пресечните точки за амоксицилин/клавуланска киселина се истите како и на Евроскиот комитет за теститање на антимикробната осетливост (EUCAST).

Организам	Граници на осетливост ($\mu\text{g/ml}$)		
	Осетливост	Интермедијарност	Резистентност
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	>2
Коагулаза негативни <i>Staphylococci</i> 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
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	>8
Грам-негативни анаероби 1	≤ 4	8	>8
Грам-позитивни анаероби 1	≤ 4	8	>8
Граници на осетливост кои не зависат од врстата ¹	≤ 2	4-8	>8

¹ Пријавените вредности се за концентрации на амоксицилин. За цели кога се тестира осетливоста, концентрациите на клавуланска киселина е фиксирана на 2 mg/l.

² Пријавените вредности се однесуваат на концентрации на оксацилин.

³ Граничните вредности на осетливост наведени во табелата се засновани на границите на осетливост на амоксицилин

⁴ Границата на резистентност од $R > 8 \text{ mg/l}$ обезбедува дека сите изолати со механизми на резистентност се пријавени како резистентни.

⁵ Граничните вредности на осетливост во табелата се базирани на границите на осетливост на бензилпеницилин.

Преваленцата на резистентност може да варира во зависност од географското поднебје и временскиот период за наведените врсти на микроорганизми, па е пожелно постоење на локални информации за резистентност, посебно кога се третираат тешки инфекции. Непходно е советување од страна на експерт кога локалната преваленца на резистентност е таква да користи од лекот и кај незначителни типови на инфекции е во прашање.

Често осетливи организми

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (метицилин -осетливи)[£]



Коагулаза негативни стафилококи (метицилин-осетливи)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes и други бета-хемолитички *streptococci*

Streptococcus viridans група

Аеробни Грам-негативни микроорганизми

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Анаеробни микроорганизми

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Видови за кои стекнатата 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

Природно 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

Clamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

§ Природно интермедијарно осетливи во одсуство на стекнат механизам на резистентност.

£ Сите метицилин резистентни стафилококи се резистентни на амоксицилин/клавуланска киселина.

¹ Инфекција со бактеријата *Streptococcus pneumoniae* која е резистентна на пеницилин не треба да биде третирана со оваа формулација на амоксицилин/клавуланска киселина (видете ги деловите 4.2 и 4.4).

² Соеви со намалена осетливост се пријавени во некои земји на ЕУ со фреквенција повисока од 10 %.



5.2 Фармакокинетски својства

Апсорбција

Амоксицилин и клавуланската киселина целосно се дисоцирани во воден раствор при физиолошка pH вредност. Двете компоненти брзо и добро се апсорбираат по перорална администрација. По перорална администрација, амоксицилин и клавуланската киселина имаат приближно 70% биорасположливост. Плазматскиот профил на двете компоненти е сличен и времето до постигнување на максимални плазматски концентрации (T_{max}) за двете компоненти е приближно еден час.

Фармакокинетските резултати од студијата во која амоксицилин/клавуланска киселина (875 mg/125 mg таблети дадени дват пати на ден) биле администрирани на гладно кај групи на здрави доброволци се прикажани подолу.

Средни ($\pm$ SD) фармакокинетски параметри					
Администрирана активна супстанца	Доза (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max}^* (h)	AUC _(0-24h) (μ g.h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
Амоксицилин					
AMX/CA 875mg/125mg	875	11.64 $\pm$ 2.78	1.50 (1.0-2.5)	53.52 $\pm$ 12.31	1.19 $\pm$ 0.21
Клавуланска киселина					
AMX/CA 875mg/125mg	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-клавуланска киселина					
*Медијана (ранг)					

Серумските концентрации на амоксицилин и клавуланска киселина се слични на тие кои се добиваат со пероралната 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 протеините. Волуменот на дистрибуција е околку 0,3-0,4 l/kg за амоксицилин и околку 0,21 l/kg за клавуланска киселина.

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

Врз основа на студиите направени врз животни, не постои доказ за значителна ткивна ретенција за секоја компонента од материјалите кои се деривати на лековите. Амоксицилин, како и повеќето пеницилини, може да се детектира во хуманото млеко. Количини во трагови на клавуланска киселина може, исто така, да се детектира во хуманото млеко (видете дел.4.6).

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

Биотрансформација



Амоксицилин делумно се екскретира во урината како инактивна пеницилоична киселина во количини еквивалентни од 10 до 25% од иницијалната доза. Клавуланската киселина екстензивно се метаболизира кај мажи и се елиминира преку урина и фецес и како јаглороден диоксид во издишаниот воздух.

Елиминација

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

Амоксицилин/клавуланска киселина има средно полувреме на елиминација од приближно еден час и среден тотален клиренс од приближно 25 l/h кај здрави испитаници. Приближно 60 до 70 % од амоксицилинот и приближно 40 до 65% од клавуланската киселина се екскретираат непроменети преку урината за време на првите 6 часа по администрацијата на една таблета која содржи амоксицилин и клавуланска киселина со јачина од 250 mg/125 mg или 500 mg/125 mg. Различни студии укажуваат 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 екскретира за време на првите 2 часа по администрацијата.

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

Возраст

Полувремето на елиминација на амоксицилин е слично кај деца на возраст од околку 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 надмине администрација од два пати на ден, заради незрелоста на реналните патишта за елиминација. Бидејќи повозрасните пациенти е поверојатно дека имаат намалена ренална функција, треба со претпазливост да се направи селекција на дозите и корисно е да се мониторира реналната 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.

Ренална инсуфициенција

Тоталниот серумски клиренс на амоксицилин/клавуланска киселина се намалува пропорционално со намалување на реналната функција. Редукцијата на клиренсот на лекот е повеќе изразена за амоксицилин отколку за клавуланска киселина, затоа што повисока пропорција на амоксицилин се излачува по ренален пат. Кај ренално оштетување треба да се намалат дозите на амоксицилин за да се намали неговата акумулација, а вредностите на клавуланската киселина треба да се одржуваат адекватни (видете дел 4.2).

Хепатална инсуфициенција

Пациенти со хепатална инсуфициенција треба да се дозираат со претпазливост и да се мониторира хепаталната функција во редовни временски интервали.



5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Предклиничките податоци не укажуваат на специјална опасност за хуманата популација врз основа на студии за безбедност на фармакологија, генотоксичност и токсичност за репродукција.

Студии за токсичност по повторувана администрација кај кучиња со амоксицилин/клавуланска киселина покажуваат гастрична иритираност и повраќање и дисколорација на јазикот.

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

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро на таблетата:

натриум скроб гликолат
микрокристална целулоза
колоиден силикон диоксид
магнезиум стеарат

Филм-облога:

орадру 04-F-28791 бел:
хирдоксипропил метилцелулоза 15 cps
титаниум диоксид
полиетилен гликол 4000
полиетилен гликол 6000

метанол

метилен хлорид

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

48 месеци

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура под 25°C, на суво место.

Лекот се чува на места подалеку од поглед и дофат за деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

Alu-alu блистер.

Картонска кутија која содржи 10 филм-обложени таблети.

6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ

За перорална употреба.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба адекватно да се отстрани согласно важечката регулатива.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

РИФАМ доо., ул. „Мара Угриноска“ бр.144 Гостивар, Р.С.Македонија.

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

11-8691/2 од 10.01.2020



9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО
11.03.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Февруари 2022

