

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20162201

Разрешение № 11429 / 03. 12. 2010

Одобрение № _____ / _____

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АМОКЛАН 250 mg / 125 mg филмирани таблетки
AMOCLAN 250 mg / 125 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка АМОКЛАН съдържа амоксицилин трихидрат (*amoxicillin trihydrate*), еквивалентен на 250 mg амоксицилин (*amoxicillin*), и калиев клавуланат (*potassium clavulanate*), еквивалентен на 125 mg клавуланова киселина (*clavulanic acid*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Голяма, бяла, овална филмирана таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

Общо описание

АМОКЛАН (β-лактамен антибактериален пеницилин, комбиниран с β-лактамазен инхибитор) е антибиотик с широк спектър на действие срещу най-често срещаните бактериални патогени в общата и в болничната практика. β-лактамазното инхибиторно действие на клавуланат разширява спектъра на амоксицилин за обхващане на по-широк кръг грам-отрицателни и грам-положителни микроорганизми, включително и на много от резистентните към други β-лактамни антибиотици.

4.1. Терапевтични показания

АМОКЛАН е показан за краткосрочно лечение на следните бактериални инфекции, причинени от грам-отрицателни и грам-положителни, резистентни на амоксицилин, микроорганизми, чиято резистентност е причинена от β-лактамази, които обаче са чувствителни на комбинацията амоксицилин и клавуланат (в други случаи е достатъчно самостоятелното приложение на амоксицилин):

- ◆ Инфекции на горните дихателни пътища (включително УНГ инфекции): напр. рекурентен тонзилит, остър синусит, остър отит на средното ухо, причинявани обикновено от *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae**, *Moraxella catarrhalis** и *Streptococcus pyogenes*.
- ◆ Инфекции на долните дихателни пътища: екзацербации на хроничен бронхит, придобита в обществото пневмония (лобарна и бронхопневмония), причинявани обикновено от *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae** и *Moraxella catarrhalis**.
- ◆ Уро-генитални инфекции: цистит (особено рекурентен и комплициран - с изключение на простатит), уретрит, пиелонефрит, инфекции на женската полова система, обикновено причинявани от *Enterobacteriaceae** (главно *Escherichia coli**), *Staphylococcus saprophyticus* и *Enterococcus species*, и гонорея, причинена от *Neisseria gonorrhoeae**.
- ◆ Инфекции на кожата и меките тъкани: напр. след ухапвания от животни, обикновено причинявани от *Staphylococcus aureus**, *Streptococcus pyogenes* и от *Bacteroides species**.
- ◆ Костни и ставни инфекции: остеомиелит и др., обикновено причинявани от *Staphylococcus aureus**, където може да е подходящо по-продължително лечение.
- ◆ Други инфекции: септичен аборт, послеродов сепсис, интраабдоминален сепсис.

Подробен списък на чувствителните към амоксицилин/клавуланова киселина микроорганизми е представен в т. 5.1. Фармакодинамични свойства. Преди предписването на АМОКЛАН трябва да се вземе пред вид наличната публична информация относно превенцията за локална резистентност и стриктно трябва да се следват наложените правила за правилна употреба на антибактериални лекарствени продукти.

* Някои бактерии от тези видове произвеждат бета-лактамаза, което ги прави нечувствителни към амоксицилин, приложен самостоятелно.

Инфекциите, причинени от чувствителни към амоксицилин микроорганизми, се поддават на лечение с АМОКЛАН, поради съдържащия се в него амоксицилин. Смесените инфекции, причинени от чувствителни към амоксицилин микроорганизми и от β-лактамаза продуциращи микроорганизми, чувствителни към



амоксицилин/клавуланат, могат да бъдат лекувани с АМОКЛАН, без използването му в комбинация с други антибиотици.

4.2. Дозировка и начин на приложение

◆ Дозировка:

Тежки инфекции трябва да се лекуват с интравенозно приложение на амоксицилин/клавуланова киселина.

Дозировката зависи от възрастта, теглото и бъбречната функция на пациента, както и от тежестта на инфекцията.

Възрастни, юноши и деца (над 12 години) над 40 kg телесно тегло:

При среднотежки до тежки инфекции трябва да се приема по 1 филмирана таблетка 3 пъти дневно. Единичните дози трябва да се приемат на равни интервали от време, в идеалния случай на всеки 8 часа.

При тежки, хронични и повтарящи се инфекции тази доза трябва да се удвои.

АМОКЛАН 250 mg /125 mg филмирани таблетки не трябва да се употребява при деца под 12-годишна възраст.

Пациенти в напреднала възраст

Не се налага корекция на дозата. Лекарството се дозира, както при възрастни. Ако има данни за бъбречно увреждане, дозата трябва да се коригира, както при възрастни пациенти с бъбречно увреждане (вж. по-долу).

Дозирание при пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане е забавено елиминирането на клавуланова киселина и амоксицилин през бъбреците. В зависимост от степента на бъбречното увреждане общата дневна доза на АМОКЛАН (коригирането на дозата се основава на максималното препоръчано ниво на амоксицилин) не трябва да превишава количествата, посочени по-долу в таблицата.

Препоръките за дозиране при деца се основават на теоретични съображения и фармакокинетични данни.

При тази група пациенти дозата трябва да се коригира съобразно степента на бъбречното увреждане.

Степен на бъбречно увреждане	Креатининов клирънс	Възрастни
Слабо	>30 ml/min	Не се налага промяна в дозировката
Средно	10 ÷ 30 ml/min	x 1 филмирана таблетка 250/125 mg на 12 часа
Тежко	<10 ml/min	x 1 500 mg/125 mg на всеки 24 часа, плюс x 1 доза по време на и след диализата, (тъй като серумните концентрации на амоксицилин и клавуланова киселина намаляват)

Дозирание при пациенти с чернодробно увреждане

Да се дозира внимателно. Чернодробната функция да се проследява на равни интервали от време при пациенти със симптоми за чернодробно увреждане и промяната в дозировката трябва да се основава на влошените от лечението показатели. Амоксицилин/клавуланова киселина не трябва да се използва при пациенти с тежко увредена чернодробна функция или при пациенти с увредена чернодробна функция, вследствие на предишна тепапия с тази комбинация. Все още данните, на които се основават препоръките за дозиране, са недостатъчни.

◆ Продължителност на лечението

Продължителността на лечението зависи от показанието и тежестта на инфекцията. По правило приемът на АМОКЛАН трябва да продължи 3-4 дни след подобряване на клиничните симптоми. Продължителност на лечение за повече от 10 дни е показано при инфекции, причинени от *Streptococcus pyogenes* с цел превенция от по-късни усложнения (напр. ревматична треска, гломерулонефрит). Лечението не трябва да продължава повече от 14 дни без повторен преглед и най-вече оценка на чернодробната функция.

◆ Начин на приложение

За да се намали рискът от потенциална гастро-интестинална непоносимост се препоръчва приемът на АМОКЛАН след храненето.

Резорбцията на амоксицилин/клавуланова киселина е оптимална при прием в началото на хранене.



Филмираната таблетка трябва да се приема цяла, без да се сдъвква.

Може да се започне с парентерална терапия, а след това да се продължи с перорално приложение на лекарството.

4.3. Противопоказания

АМОКЛАН е противопоказан:

- ◆ при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към лекарствените вещества, амоксицилин, клавуланова киселина, към други β -лактамни антибиотици (напр. пеницилини и цефалоспорини) или към някои от помощните вещества.
- ◆ при пациенти с анамнеза за силно увредена чернодробна функция или холестатична жълтеница/чернодробна дисфункция, свързана с предшестващ прием на амоксицилин/клавуланат.
- ◆ при пациенти с тежко бъбречно увреждане (с креатининов клирънс над 30 ml/min.)
- ◆ при пациенти с инфекциозна мононуклеоза (гландуларна треска) и при пациенти с остра левкемия има голям риск от екзантема и следователно АМОКЛАН не трябва да се предписва при тези групи пациенти при съпътстваща поява на бактериални инфекции.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При някои пациенти, приемащи АМОКЛАН, е наблюдавана промяна в чернодробните показатели. Но не е доказана клинична значимост на тези промени. Има редки съобщения за холестатична жълтеница, която може да е в тежка форма, но обикновено е обратима. Симптомите на това заболяване е възможно да не се проявят в рамките на няколко седмици след лечението с продукта. Лекарството трябва да се назначава с особено внимание при пациенти с доказано чернодробно увреждане или при много възрастни пациенти (над 60-годишна възраст, вижте т. 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Трябва да се следи регулярно чернодробната функция и при влошаване на тези показатели да се прекрати лечението.

Преди започване на лечение с АМОКЛАН, пациентът трябва да се разпита внимателно по отношение на предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, амоксицилин/клавуланова киселина или други алергени. Често се съобщава за алергични реакции към цефалоспорини (10-15%).

Всяка таблетка от лекарството съдържа ~0,63 mmol / 24,5 mg калий. Това трябва да се има пред вид при пациенти с увредена бъбречна функция или при пациенти на контролирана калиева диета.

АМОКЛАН се понася добре и притежава характерната за пеницилиновата група ниска токсичност. При продължително лечение с това лекарство се препоръчва периодична оценка на функцията на системните органи, вкл. на бъбречната, чернодробната и хемопоеичната функция.

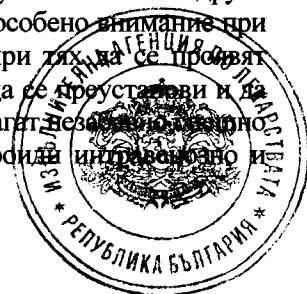
При пациенти с нарушена бъбречна функция, трябва да се коригира дозировката на АМОКЛАН в зависимост от степента на увреждането. Коригиране на дозата е необходимо при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/min (вижте т. 4.2. Дозировка и начин на приложение - Дозирание при пациенти с бъбречно увреждане).

Ако се появи тежка и персистираща диария, това може да е следствие от псевдомембранозен колит. Ако симптоматиката продължава, лечението трябва да бъде незабавно преустановено и да се предприемат съответните мерки, което важи и при поява на хеморагичен колит. Провеждането на антиперисталтична медикация в този случай е противопоказано.

Докладвани са редки случаи на удължаване на протромбиновото време при пациенти, приемащи АМОКЛАН. При едновременно приложение на АМОКЛАН и антикоагуланти трябва да се извършва редовно проследяване на протромбиновото време.

При пациенти с намалено отделяне на урина много рядко е наблюдавана кристалурия, главно при парентерално лечение. По време на прилагането на високи дози амоксицилин, се препоръчва поддържане на адекватен прием на течности и отделяне на урина с цел да се намали рискът от амоксицилинова кристалурия (вижте т. 4.9. Предозиране).

Съобщавани са сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактоидни) при пациенти, лекувани с пеницилин. По-вероятно е тези реакции да се появят при лица с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин. Трябва да се има пред вид възможна кръстосана чувствителност с други бета-лактамни антибиотици, напр. цефалоспорини. Продуктът трябва да се назначава с особено внимание при пациенти с тежки алергии и астма в анамнезата, защото е по-голяма вероятността при тях да се проявят алергични реакции. При поява на алергична реакция, терапията с АМОКЛАН трябва да се преустанови и да се назначи подходящо алтернативно лечение. Сериозните анафилактоидни реакции налагат незабавно алтернативно лечение с адреналин. Може да се наложи също прилагане на кислород, кортикостероиди и интензивно осигуряване на проходимост на дихателните пътища, вкл. интубация.



Пациенти с тежки гастро-интестинални смущения с повръщане и/или диария не трябва да се лекуват с амоксицилин/клавуланова киселина, докато не бъде гарантирана адекватна абсорбция. В тези случаи се препоръчва парентерална терапия.

Появата на еритематоидни обриви се свързва с glandуларна треска, при пациенти, получавали амоксицилин. Продължителното приложение на лекарството понякога също може да доведе до растеж на нечувствителни микроорганизми. По време на лечението трябва да се има пред вид вероятността от развитие на гъбични или бактериални суперинфекции.

Лечението с АМОКЛАН трябва да се избягва, ако има подозрение за лимфолевкоза или инфекциозна мононуклеоза, тъй като при тези заболявания след употреба на амоксицилин е наблюдавана поява на морбилиформен обрив (екзантема).

Лечението с амоксицилин/клавуланова киселина по време на бременност може да се свърже с повишен риск от некротичен ентероколит у новороденото (вижте т. 4.6. Бременност и кърмене).

При поява на конвулсии, лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се прекрати.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антибиотици и химиотерапевтици

Продуктът не трябва да се използва едновременно с бактериостатични химиотерапевтици/антибиотици (напр. тетрациклини, макролиди, сулфонамиди или хлорамфеникол), тъй като *in vitro* е наблюдавано антагонистично взаимодействие.

Тубуларна секреция на амоксицилин

Голям брой лекарствени продукти инхибират тубуларната секреция на амоксицилин (пробенецид, фенилбутазон, оксифенбутазон и в по-малка степен ацетилсалицилова киселина, индометацин и сулфинпиразон), удължавайки времето на плазмен елиминационен полуживот и повишавайки от там плазмените концентрации на амоксицилин.

Пробенецид

Не се препоръчва едновременното приложение на продукта с пробенецид. Пробенецид намалява бъбречната тубулна секреция на амоксицилин. Едновременното приложение с АМОКЛАН може да доведе до удължаване на наличието и повишаване нивата на амоксицилин в кръвта, но не и на клавуланова киселина.

Алопуринол

Приложението на алопуринол по време на лечение с амоксицилин може да увеличи вероятността от поява на кожни алергични реакции. Няма данни от едновременно приложение на алопуринол и амоксицилин/клавуланова киселина.

Дигоксин

Едновременната употреба на амоксицилин и дигоксин може да доведе до повишаване на концентрацията на дигоксин в серума.

Дисулфирамови и кумаринови антикоагуланти

Амоксицилин не трябва да се употребява едновременно с дисулфирам. Може да се засили тенденцията към кръвене при пациенти, лекувани едновременно с амоксицилин/клавуланова киселина и кумаринови антикоагуланти.

Метотрексат

Има съобщения за токсичност от страна на метотрексат, вследствие на взаимодействието между амоксицилин и метотрексат. Поради това трябва да се следят серумните нива на метотрексат при пациенти, получаващи едновременно амоксицилин. Амоксицилин повишава реналния клирънс на метотрексат, вероятно в конкуренция с общата тубуларна секреция.

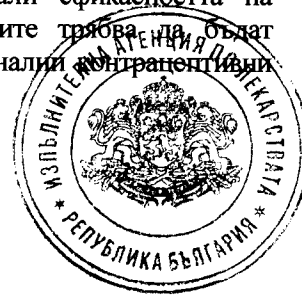
Хормонални контрацептиви

Както и останалите широкоспектърни антибиотици, АМОКЛАН може да намали ефикасността на пероралните контрацептиви или да доведе до появата на метрорагия. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани за това и да се посъветват да предприемат допълнителни нехормонални контрацептивни мерки.

Сулфасалазин

Аминопеницилин може да намали плазмената концентрация на сулфасалазин.

Влияние върху резултатите от диагностични лабораторни тестове



Неензимни методи за определяне на захар в урината може също да дадат фалшиви положителни резултати. Лечението може да повлияе и резултатите от уробилиногенния тест.

При пациенти, лекувани с пеницилин-съдържащи лекарства, са получени фалшиви позитивни резултати с Platelia Aspergillus EIA теста (Bio-Rad Laboratories GmbH). Съобразно това резултатите от този тест трябва да се интерпретират внимателно при пациенти на терапия с пеницилин.

Аминогликозиди

Едновременната употреба с аминогликозиди е възможна (синергичен ефект).

Други взаимодействия

При бременни жени, лекувани с ампицилин е наблюдавано преходно повишаване на концентрацията на естриол и конюгатите му в урината. Тези ефекти са възможни и с амоксицилин/клавуланова киселина.

4.6 Бременност и кърмене

Приложение по време на бременност

Данните, получени от клинични изпитвания, не са дали доказателства за нежелани ефекти на амоксицилин/клавуланова киселина върху протичането на бременността или върху здравето на плода/новороденото. При едно проучване при жени с преждевременна руптура на m. fetalis (pPROM) се съобщава, че профилактичното приложение на АМОКЛАН може да е свързано с повишен риск от некротичен ентероколит при новородените. Двете субстанции преминават през плацентата и достигат до ембриона/фетуса. Изследвания за репродуктивна токсичност при животни (при мишки и плъхове в дози до 10 пъти по-големи от използваните при хора), с приложение на амоксицилин/клавуланова киселина перорално или парентерално, не показват тератогенни ефекти (вж. т.5.3. Предклинични данни за безопасност). Както при всички други лекарства, приложението на АМОКЛАН по време на бременност трябва да се избягва, освен ако не се прецени, че е необходимо, т.е. ако потенциалната полза превишава възможните рискове. Трябва да се избягва употребата на продукта през първото тримесечие от бременността.

Приложение по време на кърмене

Двете активни вещества преминават в майчиното мляко (не са известни ефектите на клавуланова киселина върху кърмачето). Затова може да се очаква появата на диария или гъбична инфекция на мукозната мембрана при новороденото, така че може да се наложи кърменето да бъде преустановено. Трябва да се има пред вид и рискът от алергизиране, свързан с отделянето на минимални количества от лекарството в майчиното мляко. АМОКЛАН може да се прилага през периода на кърмене след преценка на съотношението полза/риск.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Амоксицилин/клавуланова киселина повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Понякога комбинацията се свързва с нежелани реакции, като анафилактичен шок, тревожност, рядко замаяност и още по-рядко конвулсии, което може да наруши способността за шофиране, работа с машини и без сигурна опора. (вижте т. 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Стомашно-чревни нарушения

Много чести ($\geq 1/10$)

Диария (при персистираща диария по време на лечението или през първите няколко седмици след прекратяването му, трябва да се има предвид наличието на псевдомембранозен колит – в повечето случаи предизвикан от *Clostridium difficile*), кашеви изпражнения

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Гадене, повръщане, флатуленция, абдоминална болка, енантема (най-вече в областта на устата), суха уста, нарушени вкусови възприятия. Гаденето, макар и по-рядко срещано, обикновено се свързва с високи перорални дози.

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

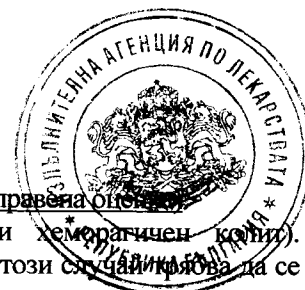
Диспепсия

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Интестинални кандидози

Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Колит, свързан с приложението на антибиотици (вкл. псевдомембранозен и хеморагичен колит). Псевдомембранозният колит в определени случаи може да е животозастрашаващ. В този случай трябва да се



обмисли прекратяване на лечението с амоксицилин/клавуланова киселина в зависимост от показанието и, ако е необходимо, да се назначи подходящо лечение (напр. перорално ванкомицин). Противопоказано е лечението с антиперисталтици.

Развитие на “черен език” и незначително потъмняване на зъбите, което обикновено се отстранява с четка за зъби.

В единични студии, проведени при жени с преждевременно разкъсване на амниона, се съобщава, че профилактичното лечение с амоксицилин/клавуланова киселина може да се свърже с повишен риск от проява на некротизиращ ентероколит при новороденото.

Появата на стомашно-чревни нарушения е по-честа при перорален прием на високи дози, и обикновено те са преходни и не са тежки. Те могат да се намалят чрез прием на АМОКЛАН преди храненето.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Вагинален сърбеж, болезнена чувствителност и спонтанно изпускане на вагинален секрет.

Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Интерстициален нефрит, кристалурия (вж. т. 4.9. Предозиране).

Хепато билиарни нарушения

Чести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Умерено и асимптоматично покачване на AST и/или ALT и алкалните фосфатази е установено при пациенти, лекувани с β -лактамни антибиотици, но значението на тези промени не е изяснено.

Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Хепатит и холестатична жълтеница. Такива реакции са наблюдавани по-често при амоксицилин, отколкото при другите пеницилини и цефалоспорини.

Нежеланите реакции от страна на черния дроб са съобщавани предимно при мъже и пациенти в напреднала възраст, най-вече при тези над 65 години. Рискът от тях нараства при продължителност на лечението над 14 дни.

При деца тези нежелани лекарствени реакции са съобщавани много по-рядко.

Симптомите обикновено се появяват по време на или скоро след лечението, но в някои случаи могат да се излязат до няколко седмици след приключване на лечението. Обикновено симптомите са обратими. Реакциите от страна на черния дроб може да са силно изразени, като при изключително редки обстоятелства е съобщаван смъртен изход. Такива случаи са наблюдавани почти винаги при пациенти със сериозно съпътстващо заболяване или при приемащи едновременно с амоксицилин/клавуланова киселина други лекарства, за които е известно, че могат да доведат до реакции от страна на черния дроб.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Екзантема, пруритус, уртикария.

Незабавната проява на уртикария в началото на лечението е сигурно доказателство за налична алергия към пеницилини, при което трябва да се спре лечението и да се предприемат съответни алтернативни мерки.

Пациентът трябва да се посъветва относно бъдеща употреба на β -лактамни антибиотици.

Проявата на екзантема е по-честа при пациенти с инфекциозна моноклеоза и лимфоплевкоза.

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Erythema multiforme exsudativum

Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, булезен ексфолиативен дерматит, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), черен език.

Алергичните кожни реакции са по-чести при другите пеницилини и обикновено имат макулопапулозен характер. Малка част от т.нар. “fifth day rash”-случаи (морбилиформена екзантема) се наблюдават 5-11 дни след началото на лечението. Това зависи индивидуално от дозата и пациента.

Ако се появи алергичен дерматит, лечението трябва да се прекрати.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Промени в кръвната картина, обратима тромбоцитоза.

Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)



Левкопения (включително неутропения), тромбоцитопения, агранулоцитоза, панцитопения, хемолитична анемия или миелосупресия. Тези симптоми са обратими след прекратяване на лечението. Удължаване на времето на кървене и на протромбиновото време (вижте т. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Нарушения на нервната система

Чести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Замаяност, главоболие

Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Обратима хиперкинеза, безпокойство, безсъние, ментални нарушения, агресия и гърчове. Гърчове могат да се проявят при пациенти с увредена бъбречна функция или при тези, приемащи високи дози. В случай на поява на (епилептична форма) гърчове, обичайните спешни мерки са установени в практиката (напр. на пациента да се осигури приток на свеж въздух, да му се дадат антиконвулсанти като диазепам или барбитурати).

Инфекции и инфестации

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Кандидоза по кожата и лигавиците. Продължителната и повторна употреба на лекарството може да доведе до суперинфекции и колонизации от устойчиви микроорганизми.

Нарушения на имунната система

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Свръхчувствителност тип I (реакции, подобни на уртикария, пурпура). Незабавната поява на уртикария е индикация за алергична реакция към амоксицилин и поради това лечението трябва да бъде веднага преустановено.

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Серумна болест, ангионевротичен оток (оток на Квинке), алергичен васкулит, еозинофилия, лекарствена треска, оток на ларинкса, хемолитична анемия.

Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Тежки реакции на остра свръхчувствителност (напр. анафилактичните реакции), в определени случаи могат да бъдат животозастрашаващи. В този случай трябва да се прекрати лечението с амоксицилин/клавуланова киселина и да се предприемат съответните спешни мерки.

Ангионевротичен оток, анафилаксия, синдром, подобен на серумна болест, хиперсензитивен васкулит.

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите на предозиране до голяма степен съответстват на профила на нежеланите лекарствени реакции (вж. т.4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Предозирането може да доведе до симптоми от страна на храносмилателната система и до нарушение във водно-електролитния баланс.

Наблюдавана е амоксицилинова кристалурия, в някои случаи водеща до бъбречна недостатъчност (вижте т. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Лечение

Лечението на симптомите от страна на храносмилателната система е симптоматично, като трябва да се обърне специално внимание на водно-електролитния баланс. В случай на значително предозиране (> 250 mg/kg) АМОКЛАН може да се елиминира от организма посредством прием на активен въглен или стомашна промивка. При силно бъбречно увреждане комбинацията от амоксицилин/клавуланова киселина може да бъде отстранена от кръвообращението чрез хемодиализа. Липсва специфичен антидот.

Деца

В проспективно клинично изпитване с 51 деца в спешни центрове е установено, че предозиране с по-малко от 250 mg амоксицилин/kg телесна маса не е свързано със значими клинични симптоми и не налага стомашна промивка.

Лекарствена злоупотреба и зависимост:

Няма съобщения за лекарствената зависимост, пристрастяването и злоупотребата да предизвикват проблеми при тези съединения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код: J01CR02



β-лактамнен антибактериален лекарствен продукт, комбинация от пеницилини вкл. β-лактамни инхибитори (Амоксицилин и ензимен инхибитор).

5.1 Фармакодинамични свойства

Механизъм на действие

Амоксицилин е полусинтетичен антибиотик с широк спектър на антибактериална активност срещу много грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми. Амоксицилин обаче може да бъде разрушен от β-лактамазите и затова спектърът му на активност не включва микроорганизмите, които произвеждат тези ензими.

Клавуланова киселина е β-лактам, структурно свързан с пеницилините, който притежава способността да инактивира широк спектър от β-лактамазни ензими, произвеждащи се от микроорганизмите, резистентни към пеницилините и цефалоспорините. Освен това, клавуланова киселина има добра активност срещу клинично значимите плазмидно-медиранни β-лактамази, на които най-често се дължи лекарствената резистентност. Клавуланова киселина е по-слабо ефективна срещу хромозомно-медираните тип 1 β-лактамази.

Наличието на клавуланова киселина в състава на АМОКЛАН предпазва амоксицилин от разрушаване от β-лактамазните ензими и ефективно разширява антибактериалния спектър на амоксицилин като включва много бактерии, които обикновено са резистентни към амоксицилин, други пеницилини и цефалоспорини. Ето защо АМОКЛАН притежава характерните свойства на широкоспектърен антибиотик и β-лактамазен инхибитор.

Граници на чувствителност:

Тъй като не съществуват EUCAST препоръки за граници на чувствителност спрямо амоксицилин/клавуланова киселина, се използват тези на NCCLS. В MIC класификацията на чувствителност към амоксицилин/клавуланова киселина (съгласно NCCLS) множество важни патогени са определени като чувствителни, средно чувствителни или резистентни.

	Чувствителни	Средно чувствителни	Резистентни
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8/4 mg/l	16/8 mg/l	≥ 32/16 mg/l
<i>Staphylococcus species</i>	≤ 4/2 mg/l		≥ 8/4 mg/l
<i>Haemophilus species</i>	≤ 4/2 mg/l		≥ 8/4 mg/l
<i>Streptococcus pneumonia</i>	≤ 2/1 µg/ml	4/2 µg/ml	≥ 8/4 µg/ml

За определени микроорганизми принадлежността към определена група по чувствителност може да варира географски и с времето и в зависимост от локалната информация за резистентност, особено когато става дума за третиране на тежки инфекции. Ако е необходимо, би трябвало да се потърси експертно становище, когато е под въпрос ефикасността на лекарството спрямо някои видове инфекции, когато това се проявява в определен локален мащаб.

Микроорганизмите, класифицирани като средно чувствителни или резистентни на основата на общоприетите принципи на класифициране (вижте по-долу) или на обща информация, може да се окажат чувствителни в клиничната практика в зависимост от локализацията на инфекцията.

АМОКЛАН има бактерициден ефект спрямо широк спектър микроорганизми, включващи:

Грам-положителни аероби:

*Bacillus anthracis**

Corynebacterium species

*Enterococcus faecalis**

*Enterococcus faecium**

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

*Staphylococcus aureus (methicillin-S)**

*Coagulase negative staphylococci** (вкл. *Staphylococcus epidermidis (methicillin-S)**)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus species

Streptococcus viridans

Грам-положителни анаероби:



Clostridium species
Peptococcus species
Peptostreptococcus species

Грам-отрицателни аероби:

Bordetella pertussis
Brucella species
*Escherichia coli**
Gardnerella vaginalis
*Haemophilus influenzae**
Helicobacter pylori
*Klebsiella species**
Legionella species
*Moraxella catarrhalis** (*Branhamella catarrhalis*)
*Neisseria gonorrhoeae**
*Neisseria meningitidis**
Pasteurella multocida
*Proteus mirabilis**
*Proteus vulgaris**
*Salmonella species**
*Shigella species**
Vibrio cholerae
*Yersinia enterocolitica**

Грам-отрицателни анаероби:

*Bacteroides species** (вкл. *Bacteroides fragilis*)
*Fusobacterium species**

Други:

Borrelia burgdorferi
Chlamydiae
Leptospira icterohaemorrhagiae
Treponema pallidum

* Някои от тези шамове бактерии произвеждат β -лактамаза, което ги прави нечувствителни към амоксицилин, прилаган самостоятелно.

Микроорганизми, за които може да бъде проблем придобитата резистентност:

Грам-отрицателни аероби:

*Escherichia coli**
*Klebsiella pneumoniae**
Proteus vulgaris

Микроорганизми с вродена резистентност

Грам-положителни аероби:

Staphylococcus aureus (methicillin-R)
Staphylococcus epidermidis (methicillin-R)

Грам-отрицателни аероби:

Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Morganella morganii
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia

Други:

Chlamydia species
Chlamydophila species
Mycoplasma species
Rickettsia species



*) Клинична ефективност спрямо чувствителни микроорганизми е доказана за одобрените терапевтични показания при изолирани микроорганизми.

Кръстосана резистентност

Възможна е появата на кръстосана резистентност, особено по отношение на други β -лактамни антибиотици и макролиди, като това зависи от механизма на резистентност на патогените.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Двете активни вещества на АМОКЛАН (амоксицилин и клавуланова киселина) се разделят напълно във физиологичен разтвор. Двата компонента се резорбират бързо и добре след перорално приложение. Резорбцията на АМОКЛАН е оптимална при прием на лекарството в началото на храненето. Времето на дозиране на АМОКЛАН, свързано с началото на храненето не оказва съществено влияние върху фармакокинетиката на амоксицилин, но AUC на клавуланова киселина е значително по-голяма, ако лекарството се приема преди основното хранене, отколкото ако се приема по време на или 0,5–2,5 часа след това.

Средното време за постигане на пиковите концентрации (t_{max}), е 1,5 часа за амоксицилин и 1,3 часа за клавуланова киселина.

Серумните концентрации на амоксицилин, достигнати след приложението на АМОКЛАН, са сходни с тези след перорално приложение на еквивалентни дози амоксицилин.

Разпределение

Както амоксицилин, така и клавуланова киселина, се разпространяват много добре в тъканите и интерстициалната течност. След интравенозно приложение могат да се установят терапевтични концентрации на двете активни вещества в жлъчния мехур, коремната и мастната тъкан, кожата, мускулната тъкан, в синовиалната и перитонеалната течности, жлъчката и гнойта.

Нито амоксицилин, нито клавуланова киселина се свързват във висока степен с протеините. Изследванията показват, че около 25 % от клавуланова киселина и 18 % от амоксицилин от общото количество на лекарството се свързва с плазмените протеини. Изследванията с животни показват, че нито един от компонентите не се натрупва в някой от органите.

Времето на елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) за амоксицилин и клавуланова киселина варира респективно между 1,0–1,5 часа и 1,0–1,3 часа.

Амоксицилин, както и повечето пеницилини, може да се установи в кърмата. Следи от клавуланат също могат да се открият в кърмата. С изключение на риска от алергизиране, свързан с отделянето в кърмата на активните вещества, не са установени други вредни ефекти за кърмачето.

Изследвания за репродуктивна токсичност с животни показват, че амоксицилин и клавуланова киселина преминават плацентарната бариера. Въпреки това няма данни за нарушен фертилитет или увреждане на плода.

Метаболизъм

Амоксицилин частично се екскретира и в урината като неактивна пеницилоева киселина в количества, еквивалентни на 10 до 25 % от началната доза. Клавуланова киселина при хора се метаболизира предимно до 2,5-dihydro-4-(2-hydroxyethyl)-5-oxo-1H-pyrrole-3-carboxylic acid и l-argino-4-hydroxy-butan-2-one и се отделя в урината и изпражненията и като въглероден диоксид в издишвания въздух.

Елиминиране

Както и при другите пеницилини, основният път на елиминиране на амоксицилин е чрез бъбреците, докато клавуланат се отделя, както чрез бъбречни, така и чрез небъбречни механизми.

Приблизително 60-70 % от амоксицилин и 40-65 % от клавуланова киселина се отделят в урината непроменени през първите 6 часа след прием на една таблетка от 500 mg/125 mg.

Едновременното приложение на пробенецид забавя екскрецията на амоксицилин, но не забавя екскрецията на клавуланова киселина през бъбреците (вижте т. 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина при гризачи е ниска. Установено е, че леталитетът е свързан основно с клавулановата съставка. Няма данни за синергичен ефект на двете съставки. Най-често след перорално дозиране е установявано стомашно-чревно смущение. При продължително многократно приложение основните находки са били от страна на предната стена на стомаха, бъбреците и черния дроб.



Предклиничните данни, получени при конвенционалните проучвания за генотоксичност, канцерогенен потенциал и токсичност по отношение на репродукцията, не дават данни за риск при хора.

В студии за хронична токсичност при плъхове и кучета, са били наблюдавани само средни по степен промени в кръвните показатели едва при много високи (съответстващи на 20 до 50 пъти максималната доза при хора), които се възстановяват напълно в нормални граници след прекъсване на терапията.

In-vitro и in-vivo студии не са дали доказателства за мутагенни ефекти на комбинацията амоксицилин и клавуланова киселина. Студии при животни с многократно приложение не са показали наличието на канцерогенен потенциал на амоксицилин и клавуланова киселина. Комбинацията не е показала и тератогенност при плъхове.

Амоксицилин не влияе върху бременността и не проявява ембриотоксичност и тератогенност при плъхове и мишки. При пре/постнатални студии с амоксицилин, проведени с плъхове, теглото на новородените при третираната група е било значително по-ниско от това на контролната група. Малформации или аномалии, обаче, не са били наблюдавани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Всяка филмирана таблетка АМОКЛАН съдържа:

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза (E460), натриев нишестен гликолат, магнезиев стеарат (E572), силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие:

Хипромелоза (E464), стеаринова киселина, микрокристална целулоза (E460), титанов диоксид (E 171)

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте бутилката плътно затворена! Да се пази от влага! Да се съхранява под 25°C! Съхранявайте на място, недостъпно за деца!

6.5 Данни за опаковката

Първичната опаковка е бяла бутилка от полиетилен висока плътност (HDPE) с полипропиленова капачка на винт с гаранционен пръстен и капсула с десикант, съдържаща x15, x21 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Име: **Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.**

☒ Адрес: Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT

🌐 Страна: Португалия

☎ Телефон: +351 219 608 410

☎ Факс: +351 219 615 102

✉ E-mail: geral@hikma.pt

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20100201

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

17/03/2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2010

