

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amoksiklav® 500 mg/125 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena Amoksiklav 500 mg/125 mg apvalkotā tablete satur 500 mg amoksicilīna (*Amoxicillinum*) (amoksicilīna trihidrāta formā) un 125 mg klavulānskābes (*Acidum clavulanicum*) (kālija klavulanāta formā). Vīdū attiecība ir 4 : 1.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

500 mg/125 mg tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Amoksiklav lietošana indicēta šādu infekcijas slimību ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.4 un 5.1):

- akūts bakteriāls sinusīts (ja diagnoze noteikta adekvāti);
- akūts vidusauss iekaisums;
- akūts hroniska bronhīta paasinājums (ja diagnoze noteikta adekvāti);
- sadzīves pneimonija;
- cistīts;
- pielonefrīts;
- ādas un mīksto audu infekcija, īpaši celulīts, dzīvnieku kodumi, smags zoba abscess ar progresējošu celulītu;
- kaulu un locītavu infekcijas slimības, īpaši osteomielīts.

Noteikti jāapsver oficiālās vadlīnijas par racionālu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas visā zāļu aprakstā norādītas kā amoksicilīna/klavulānskābes daudzums.

Izvēloties Amoksiklav devu noteiktas infekcijas slimības ārstēšanai, noteikti jāievēro šādi faktori:

- paredzamie patogēni un to iespējamā jutība pret antibakteriālajiem līdzekļiem (skatīt apakšpunktu 4.4);
- infekcijas smaguma pakāpe un lokalizācija;
- pacienta vecums, ķermeņa masa un nieru darbība, kā norādīts tālāk.

Pēc vajadzības jāapsver citu amoksicilīna/klavulānskābes kombinēto preparātu (piemēram, ar lielāku amoksicilīna devu un/vai atšķirīgu amoksicilīna un klavulānskābes daudzuma attiecību) lietošana (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).

Pieaugušajiem un bērniem ≥ 40 kg šis Amoksiklav preparāts, lietojot to, kā norādīts tālāk, nodrošina kopējo dienas devu 1500 mg amoksicilīna/375 mg klavulānskābes. Bērniem ar ķermeņa masu < 40 kg šis Amoksiklav preparāts, lietojot to, kā norādīts tālāk, nodrošina maksimālo dienas devu 2400 mg amoksicilīna/600 mg klavulānskābes. Ja nepieciešama lielāka amoksicilīna dienas deva, ieteicams izvēlēties citu Amoksiklav preparātu, lai izvairītos no nevajadzīgi lielas klavulānskābes dienas devas lietošanas (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).

Terapijas ilgums ir atkarīgs no pacienta reakcijas. Dažu infekcijas slimību (piemēram, osteomielīta) gadījumā nepieciešama ilgāka terapija. Terapijas ilgums, to atkārtoti nepārskatot, nedrīkst pārsniegt 14 dienas (informāciju par ilgstošu terapiju skatīt apakšpunktā 4.4).

Pieaugušie un bērni ar ķermeņa masu ≥ 40 kg

Pa vienai tabletei (500 mg/125 mg viena deva) trīs reizes dienā.

Bērni ar ķermeņa masu < 40 kg

20 mg/5 mg/kg/dienā līdz 60 mg/15 mg/kg/dienā, dalot trīs reizes devās.

Ārstējot bērnus, var izmantot Amoksiklav tabletes vai citu amoksicilīna/klavulānskābes kombinēto zāļu formu, piemēram, suspensiju vai bērniem domātās paciņas.

Bērnus līdz 6 gadu vecumam ieteicams ārstēt ar amoksicilīna/klavulānskābes suspensiju vai preparātu, kas fasēts bērniem domātās paciņās.

Nav klīnisko datu par šī Amoksiklav preparāta (aktīvo vielu daudzuma attiecība 4:1) devu, kas pārsniedz 40 mg/10 mg/kg dienā, lietošanu bērniem līdz 2 gadu vecumam.

Gados vecāki pacienti

Devas pielāgošana netiek uzskatīta par nepieciešamu.

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana ir atkarīga no maksimālā ieteicamā amoksicilīna līmeņa.

Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss (CrCl) pārsniedz 30 ml/min, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pieaugušie un bērni ar ķermeņa masu ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg divas reizes dienā
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg vienu reizi dienā
Pacienti, kuriem tiek veikta hemodialīze	Pa 500 mg/125 mg ik pēc 24 stundām un 500 mg/125 mg dialīzes laikā, šāda deva atkārtoti jālieto dialīzes beigās (jo amoksicilīna un klavulānskābes koncentrācija serumā ir samazinājusies).

Bērni ar ķermeņa masu < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg divas reizes dienā (maksimālā deva pa 500 mg/125 mg divas reizes dienā).
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg vienā dienas devā (maksimālā deva 500 mg/125 mg).
Pacienti, kuriem tiek veikta hemodialīze	15 mg/3,75 mg/kg dienā ar vienu reizes devu. Pirms hemodialīzes 15 mg/3,75 mg/kg. Lai atjaunotu zāļu līmeni asinīs, pēc hemodialīzes pabeigšanas jālieto deva 15 mg/3,75 mg/kg.

Aknu darbības traucējumi

Deva jānosaka, ievērojot piesardzību, un ar regulāru starplaiku jākontrolē aknu darbība (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Lietošanas veids

Amoksiklav tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Lietot ēdienreizes sākumā, lai mazinātu iespējamu nepanesību kuņģa un zarnu traktā, kā arī uzlabotu amoksicilīna/klavulānskābes uzsūkšanos.

Terapiju var sākt parenterāli atbilstoši intravenozi lietojamās zāļu formas aprakstam un turpināt ar iekšķīgi lietojamu zāļu formu.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām, jebkuru penicilīna grupas līdzekli vai jebkuru no palīgvielām.

Smaga tūlītēja tipa paaugstinātas jutības reakcija (piemēram, anafilakse) pret citu beta laktāma grupas līdzekli (piemēram, cefalosporīnu, karbapenēmu vai monobaktāmu) anamnēzē.

Amoksicilīna/klavulānskābes izraisīta dzelte/aknu darbības traucējumi anamnēzē (skatīt apakšpunktu 4.8).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms amoksicilīna/klavulānskābes terapijas sākšanas pacients rūpīgi jāiztaujā par paaugstinātas jutības reakcijām pret penicilīniem, cefalosporīniem vai citiem beta laktāma grupas līdzekļiem (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.8).

Pacientiem, kas lietojuši penicilīna grupas līdzekli, ziņots par nopietnām un dažkārt letālām paaugstinātas jutības (anafilaktoīdām) reakcijām. Lielāka šo reakciju rašanās iespēja ir pacientiem ar paaugstinātu jutību pret penicilīna grupas līdzekli anamnēzē, kā arī atopiskiem slimniekiem. Ja rodas alerģiska reakcija, amoksicilīna/klavulānskābes terapija ir jāpārtrauc un jāsāk piemērota alternatīva terapija.

Ja pierādīts, ka infekciju izraisa pret amoksicilīnu jutīgs mikroorganisms(i), jāapsver amoksicilīna/klavulānskābes aizstāšana ar amoksicilīnu atbilstoši oficiālajām vadlīnijām.

Šī Amoksiklav preparāta lietošana nav piemērota, ja ir liels risks, ka paredzamajiem patogēniem ir tāda rezistence pret beta laktāma grupas līdzekļiem, kuru nepastarpina pret klavulānskābi jutīgas beta laktamāzes. Šo preparātu nedrīkst lietot pret penicilīnu rezistentas *S. pneumoniae* infekcijas terapijā.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kā arī personām, kas lieto lielas devas, var rasties krampji (skatīt apakšpunktu 4.8).

No amoksicilīna/klavulānskābes lietošanas jāizvairās, ja iespējama infekciozā mononukleoze, jo ar šo slimību pēc amoksicilīna lietošanas tikusi saistīta masalām līdzīgu izsitumu rašanās.

Alopurinola lietošana vienlaikus ar amoksicilīna terapiju var palielināt alerģisku ādas reakciju iespēju.

Ilgstoša lietošana dažkārt var izraisīt nejutīgu mikroorganismu pārmērīgu savairošanos.

Terapijas sākumā radusies febrila ģeneralizēta eritēma, kas saistīta ar pustulu veidošanos, var būt akūtas ģeneralizētas eksantematozas pustulozes (AGEP) simptoms (skatīt apakšpunktu 4.8). Šādas reakcijas gadījumā Amoksiklav lietošana jāpārtrauc un turpmāk pacientam amoksicilīna lietošana ir kontrindicēta.

Amoksicilīns/klavulānskābe piesardzīgi jālieto pacientiem ar aknu darbības traucējumu izpausmēm (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.3 un 4.8).

Par aknu komplikāciju rašanos ziņots galvenokārt vīriešiem un gados vecākiem pacientiem, un tās var būt saistītas ar ilgstošu terapiju. Par šādām komplikācijām ļoti reti ziņots bērniem. Visās pacientu grupās komplikāciju izpausmes un simptomi parasti rodas terapijas laikā vai īsi pēc tās pabeigšanas, taču dažos gadījumos tie rodas tikai vairākas nedēļas pēc terapijas pabeigšanas. Parasti tās ir atgriezeniskas. Aknu komplikācijas var būt smagas, un ārkārtīgi retos gadījumos ziņots par nāves gadījumiem. Gandrīz visi šādi gadījumi bijuši pacientiem ar nopietnām pamatslimībām vai pacientiem, kas vienlaikus lietojuši zāles ar nevēlamas ietekmes iespēju uz aknām (skatīt apakšpunktu 4.8).

Gandrīz visu antibakteriālo līdzekļu, tai skaitā amoksicilīna, lietošanas gadījumā saņemti ziņojumi par ar antibiotiku lietošanu saistīto kolītu, un tā smaguma pakāpe var būt no vieglas līdz dzīvībai bīstamai (skatīt apakšpunktu 4.8). Tādēļ ir svarīgi šādas diagnozes iespēju apsvērt pacientiem, kuriem caureja radusies jebkādu antibiotisko līdzekļu lietošanas laikā vai pēc tās. Ja radies ar antibiotiku lietošanu saistītais kolīts, Amoksiklav lietošana nekavējoties jāpārtrauc, jākonsultējas ar ārstu un jāsāk piemērota terapija. Šādā gadījumā peristaltiku mazinošu līdzekļu lietošana ir kontrindicēta.

Ilgstošas terapijas laikā ieteicams periodiski novērtēt orgānu sistēmu funkcijas, tai skaitā nieru, aknu un asinsrades sistēmas darbību.

Retos gadījumos pacientiem, kas lieto amoksicilīnu/klavulānskābi, ziņots par protrombīna laika pagarināšanos. Ja vienlaikus tiek lietoti antikoagulanti, jāveic piemērota kontrole. Lai saglabātu vēlamo asinsreci nomācošās darbības līmeni, var būt nepieciešama perorālo antikoagulantu devas pielāgošana (skatīt apakšpunktus 4.5 un 4.8).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva jāpielāgo atkarībā no traucējumu pakāpes (skatīt apakšpunktu 4.2).

Pacientiem, kam samazināts izvadītā urīna daudzums, ļoti reti, galvenokārt parenterālas terapijas gadījumā, novērota kristalūrija. Lielu amoksicilīna devu lietošanas laikā ieteicams saglabāt adekvātu šķidruma patēriņu un urīna izvadī, lai mazinātu amoksicilīna kristalūrijas iespēju. Pacientiem, kam ievietots urīna katetrs, jānodrošina regulāra tā caurlaidības pārbaude (skatīt apakšpunktu 4.9).

Amoksicilīna terapijas laikā, nosakot glikozi urīnā, jāizmanto enzimatiskas glikozes oksidāzes metodes, jo, lietojot ne-enzimatiskas metodes, var rasties viltus pozitīvs rezultāts.

Amoksiklav esošā klavulānskābe var izraisīt nespecifisku IgG un albumīna piesaistīšanos pie eritrocītu membrānām, tā ierosinot viltus pozitīvu rezultātu Kūmsa testā.

Ziņots, ka amoksicilīna/klavulānskābes terapiju saņēmušiem pacientiem, izmantojot *Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus* EIA testu, šai izmeklējumā bijis pozitīvs rezultāts, lai arī vēlāk konstatēts, ka *Aspergillus* infekcijas nav. Ziņots par ne-*Aspergillus* polisaharīdu un polifuranožu krusteniskām reakcijām ar *Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus* EIA testu. Tādēļ pozitīvs izmeklējumā rezultāts pacientiem, kas lieto amoksicilīnu/klavulānskābi, jāinterpretē piesardzīgi un jāapstiprina, izmantojot citu diagnozes noteikšanas metodi.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Perorālie antikoagulanti

Praksē perorālie antikoagulanti un penicilīna grupas antibiotikas ir plaši lietotas un nav saņemti ziņojumi par mijiedarbību. Taču literatūrā atrodami gadījumu apraksti par palielinātu starptautisko normalizēto attiecību pacientiem, kas acenokumarolu vai varfarīnu lietojuši vienlaikus ar amoksicilīna terapijas kursu. Ja nepieciešama šo līdzekļu lietošana vienlaikus, sākot vai pārtraucot amoksicilīna lietošanu, rūpīgi jākontrolē protrombīna laiks vai starptautiskā normalizētā attiecība. Bez tam var būt nepieciešama perorālo antikoagulantu devas pielāgošana (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).

Metotreksāts

Penicilīna grupas līdzekļi var mazināt metotreksāta izvadīšanu, palielinot toksicitātes pastiprināšanās iespēju.

Probenecīds

Lietošana vienlaikus ar probenecīdu nav ieteicama. Probenecīds mazina amoksicilīna sekrēciju nieru kanāliņos. Lietošana vienlaikus ar probenecīdu var paaugstināt un ilgāk saglabāt amoksicilīna, bet ne klavulānskābes līmeni asinīs.

4.6 Grūtniecība un zīdīšanaGrūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda (skatīt apakšpunktu 5.3). Ierobežota informācija par amoksicilīna/klavulānskābes lietošanu grūtniecības laikā neliecina par palielinātu iedzimtu defektu risku cilvēkiem. Vienā pētījumā, kurā piedalījās sievietes ar priekšlaicīgu, nenobriedušu augļa apvalku plīsumu, tika ziņots, ka profilaktiska terapija ar amoksicilīnu/klavulānskābi var būt saistīta ar palielinātu nekrotizējošā enterokolīta risku jaundzimušajiem. No līdzekļa lietošanas grūtniecības laikā jāizvairās, ja vien ārsts to neuzskata par absolūti nepieciešamu.

Zīdīšana

Abas aktīvās vielas tiek izvadītas ar mātes pienu (nav informācijas par klavulānskābes ietekmi uz zīdaini). Tāpēc ar krūti barotam zīdainim iespējama caureja un gļotādu sēnīšinfekcija, un iespējams, ka zīdīšana ir jāpārtrauc.

Amoksicilīnu/klavulānskābi zīdīšanas laikā drīkst lietot tikai tad, ja atbildīgais ārsts ir novērtējis ieguvumu/risku.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Taču var rasties nevēlamas blakusparādības (piemēram, alerģiskas reakcijas, reibonis, krampji), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus (skatīt apakšpunktu 4.8).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir caureja, slikta dūša un vemšana.

Klīniskos pētījumos novērotās un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņotās blakusparādības, kas sagrupētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai, norādītas tālāk.

Nevēlamās blakusparādības pēc to rašanās biežuma iedala šādās grupās:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$)

Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$)

Ļoti reti ($< 1/10\,000$)

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Infekcijas un infestācijas	
Ādas un gļotādu kandidoze	Bieži
Nejutīgu mikroorganismu pārmērīga savairošanās	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Atgriezeniska leikopēnija (arī neutropēnija)	Reti
Trombocitopēnija	Reti
Atgriezeniska agranulocitoze	Nav zināmi
Hemolītiskā anēmija	Nav zināmi
Asinstece laika un protrombīna laika pagarināšanās ¹	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi¹⁰	
Angioneirotiskā tūska	Nav zināmi

Anafilakse	Nav zināmi
Seruma slimībai līdzīgs sindroms	Nav zināmi
Hipersensitivitātes vaskulīts	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi	
Reibonis	Retāk
Galvassāpes	Retāk
Atgriezeniska hiperaktivitāte	Nav zināmi
Krampji ²	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Caureja	Ļoti bieži
Slikta dūša ³	Bieži
Vemšana	Bieži
Gremošanas traucējumi	Retāk
Ar antibiotiku lietošanu saistītais kolīts ⁴	Nav zināmi
Melna mataina mēle	Nav zināmi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
ASAT un/vai ALAT līmeņa paaugstināšanās ⁵	Retāk
Hepatīts ⁶	Nav zināmi
Holestatiska dzelte ⁶	Nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi⁷	
Izsitumi uz ādas	Retāk
Nieze	Retāk
Nātrene	Retāk
<i>Erythema multiforme</i>	Reti
Stīvensa-Džonsona sindroms	Nav zināmi
Toksiskā epidermālā nekrolīze	Nav zināmi
Bulozs eksfoliatīvais dermatīts	Nav zināmi
Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP) ⁹	Nav zināmi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Intersticiāls nefrīts	Nav zināmi
Kristalūrija ⁸	Nav zināmi
1 Skatīt apakšpunktu 4.4. 2 Skatīt apakšpunktu 4.4. 3 Slikta dūša bieži ir saistīta ar lielākām iekšķīgi lietotām devām. Ja rodas reakcijas kuņģa un zarnu traktā, tās var mazināt, Amoksiklav lietojot ēdienreizes sākumā. 4 Tai skaitā pseidomembranozais kolīts un hemorāģiskais kolīts (skatīt apakšpunktu 4.4). 5 Pacientiem, kas ārstēti ar beta laktāma grupas antibiotiskajiem līdzekļiem, novērota mērena ASAT un/vai ALAT līmeņa paaugstināšanās, taču šī atklājuma nozīme nav zināma. 6 Šādas blakusparādības novērotas citu penicilīnu un cefalosporīnu lietošanas gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.4). 7 Ja rodas jebkāda veida paaugstinātas jutības dermatīta reakcija, terapija jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.4). 8 Skatīt apakšpunktu 4.9 9 Skatīt apakšpunktu 4.4 10 Skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4	

4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšanas simptomi un izpausmes

Var būt vērojami kuņģa un zarnu trakta simptomi un šķidruma un elektrolītu līdzsvara traucējumi. Novērota amoksicilīna kristalūrija, kas dažos gadījumos izraisījusi nieru mazspēju (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kā arī slimniekiem, kas lieto lielas devas, var rasties krampji.

Saņemti ziņojumi, ka amoksicilīns var izgulsnēties urīnpūšļa katetros, galvenokārt pēc lielu devu ievadīšanas intravenozi. Tādēļ regulāri jāpārbauda katetru caurlaidība (skatīt apakšpunktu 4.4).

Intoksikācijas terapija

Kuņģa un zarnu trakta simptomus var ārstēt simptomātiski, īpašu uzmanību pievēršot ūdens un elektrolītu līdzsvaram.

Amoksicilīnu/klavulānskābi no asinsrites var izvadīt ar hemodialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: beta laktāma grupas antibakteriālie līdzekļi. Penicilīna grupas antibiotisko līdzekļu kombinācijas ar beta laktamāzes inhibitoriem.

ATĶ kods: J01CR02

Darbības mehānisms

Amoksicilīns ir pussintētisks penicilīns (beta laktāma grupas antibiotisks līdzeklis), kas inhibē vienu vai vairākus enzīmus (tos bieži sauc par penicilīnu piesaistošajiem proteīniem, PPP) baktēriju peptidoglikāna biosintēzes reakciju ķēdē; peptidoglikāns ir neatņemama baktēriju šūnas sienas sastāvdaļa. Peptidoglikāna sintēzes nomākšana samazina šūnas sienas izturību, un tam parasti seko šūnas lizēšanās un bojāeja.

Amoksicilīns ir jutīgs pret rezistentu baktēriju izdalītajām beta-laktamāzēm, tādēļ amoksicilīna aktivitātes spektrā nav šos enzīmus veidojošie mikroorganismi.

Klavulānskābe ir beta laktāms, kas pēc uzbūves līdzinās penicilīniem. Tā inaktivē dažu veidu beta laktamāzes enzīmus, novēršot amoksicilīna inaktivēšanu. Klavulānskābei vienai pašai nav klīniski noderīgas antibakteriālas iedarbības.

FK/FD saistība

Par galveno amoksicilīna efektivitāti noteicošo faktoru uzskata laiku, kādu koncentrācija pārsniedz minimālo inhibējošo koncentrāciju ($T > MIC$).

Rezistences mehānismi

Divi galvenie mehānismi, kas nodrošina rezistenci pret amoksicilīnu/klavulānskābi, ir šādi:

- inaktivēšana ar tām baktēriju beta laktamāzēm, kuras neinhibē klavulānskābe, tai skaitā B, C un D klases beta laktamāzēm;
- PPP pārmaiņas, kuru rezultātā mazinās antibakteriālā līdzekļa afinitāte pret tā iedarbības mērķi.

Baktēriju necaurlaidība vai izplūdes sūkņu mehānismi var izraisīt vai veicināt baktēriju, sevišķi gramnegatīvo baktēriju, rezistenci.

Robežkoncentrācijas

MIC robežkoncentrācijas amoksicilīnam/klavulānskābei noteikusi Eiropas Pretmikrobu līdzekļu jutības noteikšanas komiteja (*the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST*).

Mikroorganisms	Jutības robežkoncentrācijas (µg/ml)		
	Jutīgie mikroorganismi	Vidēja jutība	Rezistence
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1

<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Koagulāzes negatīvie stafilokoki ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobaktērijas ^{1,4}	-	-	> 8
Gramnegatīvie anaerobie mikroorganismi ¹	≤ 4	8	> 8
Grampozitīvie anaerobie mikroorganismi ¹	≤ 4	8	> 8
Ar sugām nesaistītās robežkoncentrācijas ¹	≤ 2	4-8	> 8

1 Norādītās vērtības atbilst amoksicilīna koncentrācijai. Jūtības pārbaudēs klavulānskābes koncentrācija ir nemainīga – 2 mg/l.

2 Norādītās vērtības atbilst oksacilīna koncentrācijai.

3 Robežkoncentrāciju vērtības tabulā ir balstītas uz ampicilīna robežkoncentrācijām.

4 Rezistences robežkoncentrācija R>8 mg/l nodrošina, ka visi izolētie mikroorganismi, kuriem ir rezistences mehānismi, tiek uzskatīti par rezistentiem.

5 Robežkoncentrāciju vērtības tabulā ir balstītas uz benzilpenicilīna robežkoncentrācijām.

Rezistences izplatība noteiktiem mikroorganismiem dažādās ģeogrāfiskās vietās un dažādā laikā var atšķirties, tādēļ vēlams vietējā informācija par rezistenci, sevišķi smagu infekcijas slimību gadījumā. Pēc vajadzības jākonsultējas ar ekspertiem, ja rezistences vietējā izplatība ir tik liela, ka līdzekļa lietderība vismaz dažu veidu infekcijas slimību gadījumā ir apšaubāma.

Parasti jutīgi mikroorganismi
<u>Aerobie grampozitīvie mikroorganismi</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilīnjutīgs) &
<i>Coagulase-negative staphylococci</i> (meticilīnjutīgs)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> un citi beta hemolītiskie streptokoki
<i>Streptococcus viridans</i> grupa
<u>Aerobie gramnegatīvie mikroorganismi</u>
<i>Capnocytophaga</i> sugas
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<u>Anaerobie mikroorganismi</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella</i> sugas
<u>Mikroorganismi, kuru gadījumā problēmas var radīt iegūta rezistence</u>

<u>Aerobie grampozitīvie mikroorganismi</u> <i>Enterococcus faecium</i> §
<u>Aerobie gramnegatīvie mikroorganismi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Dabiski rezistentie mikroorganismi</u>
<u>Aerobie gramnegatīvie mikroorganismi</u> <i>Acinetobacter</i> suga <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> suga <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> sugas <i>Pseudomonas</i> suga <i>Serratia</i> suga <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Citi mikroorganismi</u> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Chlamydomphila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Ja nav iegūtu rezistences mehānismu, šie organismi dabiski ir vidēji jutīgi. £ Visi meticilīnrezistentie stafilokoki ir rezistenti pret amoksicilīnu/klavulānskābi. 1 Pret penicilīnu rezistentā <i>Streptococcus pneumoniae</i> infekciju nedrīkst ārstēt ar šo amoksicilīna/klavulānskābes preparātu (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.4). 2 Ziņots, ka dažās ES valstīs šādu mikroorganismu celmu ar samazinātu jutību sastopamība pārsniedz 10%.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Amoksicilīns un klavulānskābe ūdens šķīdumā fizioloģiska pH apstākļos disociē pilnīgi. Abas aktīvās vielas pēc iekšķīgas lietošanas ātri un labi uzsūcas. Amoksicilīna/klavulānskābes uzsūkšanās uzlabojas, ja preparātu lieto ēdienreizes sākumā. Pēc iekšķīgas lietošanas amoksicilīna un klavulānskābes biopieejamība ir aptuveni 70%. Abu savienojumu koncentrācijas līknes plazmā ir līdzīgas, un abos gadījumos laiks līdz maksimālajai koncentrācijai plazmā (T_{max}) ir aptuveni viena stunda.

Tālāk norādīti rezultāti, kas iegūti farmakokinētiskā pētījumā, kurā veselu brīvprātīgo grupa amoksicilīnu/klavulānskābi lietoja tukšā dūšā (pa 500 mg/125 mg tabletei trīs reizes dienā).

Farmakokinētikas raksturlielumu vidējā vērtība (± SN)					
Lietotā(s) aktīvā(s) viela(s)	Deva	C _{max}	T _{max} *	AUC (0-24h)	T 1/2
	(mg)	(µg/ml)	(h)	((µg.h/ml)	(h)
Amoksicilīns					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 ±2,26	1,5 (1,0- 2,5)	53,5 ±8,87	1,15 ±0,20
Klavulānskābe					

AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0- 2,0)	15,72 ±3,86	0,98 ±0,12
AMX – amoksicilīns, CA – klavulānskābe * Vidējā vērtība (intervāls)					

Amoksicilīna un klavulānskābes koncentrācija serumā, kas tiek sasniegta pēc amoksicilīna/klavulānskābes lietošanas, ir līdzīga koncentrācijai, kāda tiek sasniegta pēc amoksicilīna vai klavulānskābes atsevišķu līdzvērtīgu devu iekšķīgas lietošanas.

Izkliede

Aptuveni 25% visas plazmā esošās klavulānskābes un 18% visa plazmā esošā amoksicilīna ir piesaistījušies pie proteīniem. Šķietamais izklijes tilpums ir aptuveni 0,3-0,4 l/kg amoksicilīnam un aptuveni 0,2 l/kg klavulānskābei.

Pēc intravenozas ievadīšanas gan amoksicilīns, gan klavulānskābe konstatēta žultspūslī, vēdera audos, ādā, taukos, muskuļaudos, sinoviālajā un peritoneālajā šķidrumā, žultī un strutās. Amoksicilīns cerebrospinalajā šķidrumā neizklijējas adekvāti.

Pētījumos ar dzīvniekiem nav gūti pierādījumi par aktīvo vielu atvasinājumu nozīmīgu aizturi audos. Amoksicilīnu, tāpat kā vairumu penicilīnu, var noteikt mātes pienā. Arī klavulānskābi nelielā daudzumā var noteikt mātes pienā (skatīt apakšpunktu 4.6).

Pierādīts, ka gan amoksicilīns, gan klavulānskābe šķērso placentas barjeru (skatīt apakšpunktu 4.6).

Biotransformācija

Amoksicilīns daļēji tiek izvadīts ar urīnu neaktīvas penicilīnskābes formā un daudzumā, kas atbilst līdz 10 - 25% sākotnējās devas. Klavulānskābe cilvēka organismā tiek plaši metabolizēta un izvadīta ar urīnu un fecēm, kā arī oglekļa dioksīda formā ar izelpoto gaisu.

Eliminācija

Amoksicilīna galvenais izvadīšanas ceļš ir caur nierēm, savukārt klavulānskābe tiek izvadīta gan ar renāla, gan nerenāla mehānisma palīdzību.

Amoksicilīna/klavulānskābes vidējais eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem ir aptuveni viena stunda, bet vidējais kopējais klīrenss – aptuveni 25 l/h. Aptuveni 60 - 70% amoksicilīna un aptuveni 40-65% klavulānskābes nemainītā formā tiek izvadīti ar urīnu pirmo 6 h laikā pēc vienas amoksicilīna/klavulānskābes 250 mg/125 mg vai 500 mg/125 mg tabletes lietošanas. Dažādos pētījumos atklāts, ka 24 stundu laikā amoksicilīna izvadīšana ar urīnu ir 50 - 85%, bet klavulānskābes izvadīšana ar urīnu – 27 - 60%. Klavulānskābes gadījumā lielākais zāļu daudzums tiek izvadīts pirmo 2 stundu laikā pēc ievadīšanas.

Lietošana vienlaikus ar probenecīdu aizkavē amoksicilīna izvadīšanu, bet neaizkavē klavulānskābes izvadīšanu caur nierēm (skatīt apakšpunktu 4.5).

Vecums

Bērniem no aptuveni 3 mēnešu līdz 2 gadu vecumam amoksicilīna eliminācijas pusperiods ir līdzīgs tā eliminācijas pusperiodam vecākiem bērniem un pieaugušajiem. Ļoti maziem bērniem (tai skaitā priekšlaicīgi dzimušiem zīdaiņiem) pirmajā dzīves nedēļā zāļu ievadīšanas starplaiks nedrīkst pārsniegt lietošanu divas reizes dienā, jo nav nobriedis renālās eliminācijas ceļš. Tā kā gados vecākiem pacientiem ir lielāka vājākas nieru darbības iespēja, viņiem, izvēloties devu, jāievēro piesardzība un var būt noderīga nieru darbības kontrole.

Dzimums

Pēc iekšķīgas amoksicilīna/klavulānskābes lietošanas veseliem vīriešiem un sievietēm dzimumam nebija nozīmīgas ietekmes uz amoksicilīna un klavulānskābes farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Kopējais amoksicilīna/klavulānskābes klīrenss serumā samazinās proporcionāli nieru darbības traucējumu pakāpei. Zāļu klīrensa mazināšanās amoksicilīnam ir izteiktāka nekā klavulānskābei, jo caur nierēm tiek izvadīta lielāka daļa amoksicilīna. Tādēļ nieru darbības traucējumu gadījumā lietotām devām jānovērš nevēlama amoksicilīna uzkrāšanās, saglabājot adekvātu klavulānskābes līmeni (skatīt apakšpunktu 4.2).

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem deva jāizvēlas piesardzīgi un ar regulāru starplaiku jākontrolē aknu darbība.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar suņiem atklāts, ka amoksicilīns/klavulānskābe izraisa kuņģa kairinājumu un vemšanu, kā arī mēles krāsas pārmaiņas.

Ar amoksicilīna/klavulānskābes preparātu vai tā sastāvdaļām nav veikti kancerogenitātes pētījumi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kodols: bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, krospovidons, kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts un mikrokristāliska celuloze.

Apvalks: hidroksipropilceluloze, etilceluloze, polisorbāts 80, trietilcitrāts, talks un titāna dioksīds (E 171).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Šīs zāles nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

500 mg/125 mg apvalkotās tabletes:

Al/Al folijas blisteri kārbīnās pa 10 apvalkotajām tabletēm (2 x 5)

Al/Al folijas blisteri kārbīnās pa 14 apvalkotajām tabletēm (2 x 7)

Al/Al folijas blisteri kārbīnās pa 20 apvalkotajām tabletēm (4 x 5)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

99-0266

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

01/2010