

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ

АМОКЛАВИН ES 600 mg/42.9 mg
amoxicillin, clavulanic acid
прашок за перорална суспензија

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

АМОКЛАВИН ES 600 mg/42.9 mg прашок за перорална суспензија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

5 ml перорална суспензија содржат:

amoxicillin (како амоксицилин трихидрат)	600 mg
clavulanic acid (како калиум клавуланат)	42.9 mg

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прашок за перорална суспензија.

Бела, до кремасто бела, хомогена прашкаста микстура со арома на ванила. По реконституција се добива бела до кремасто бела суспензија со хомоген изглед и ароматичен мирис (ванила).

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Amoklavin ES е индициран за третман на следниве инфекции кај деца на возраст од најмалку 3 месеци и телесна тежина помала од 40 kg, за кои е суспектно дека се предизвикани од пеницилин-резистентен *Streptococcus pneumoniae* (видете дел 4.2, 4.4, 5.1):

- Акутен отитис медиа
- Вонболничка пневмонија

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

4.2 Дозирање и начин на употреба

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 ES 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.

Третманот не треба да трае подлго од 14 дена без предходно повторена клиничка процена (видете дел 4.4 кој се однесува на пролонгирана терапија).

Возрасни и деца со телесна тежина ≥ 40 kg

Нема искуство од употреба на Amoklavin ES кај возрасни и деца ≥ 40 kg, и поради тоа не може да се дадат препораки за дозирање.

Деца < 40 kg (на возраст ≥ 3 месеци)

Препорачаната доза на Amoklavin ES е 90/6.4 mg/kg/ден поделена во две дози.

Нема клинички податоци за употреба на Amoklavin ES кај деца на возраст под 3 месеци.

Оштетена бубрежна функција

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

Кај пациенти со клиренс на креатинин помал од 30 ml/min, користење на Amoklavin ES не се препорачува, затоа што не постојат препораки за прилагодување на дозата.

Оштетена функција на црниот дроб

Дозирајте со претпазливост и следете ја хепаталната функција во редовни интервали (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

AMOKLAVIN ES 600 mg/42.9 mg пероралната суспензија не содржи иста количина на клавуланска киселина (како калиумова сол) како и другите суспензии на амоксицилин-клавуланска киселина.

AMOKLAVIN ES 600 mg/42.9 mg пероралната суспензија содржи 42.9 mg клавуланска киселина во 5 ml додека AMOKLAVIN BID 200/28 mg пероралната суспензија содржи 28.5 клавуланска киселина во 5 ml и AMOKLAVIN BID 400/57 mg Forte пероралната суспензија содржи 57 mg клавуланска киселина во 5 ml. Поради тоа, AMOKLAVIN BID 200/28 mg пероралната суспензија и AMOKLAVIN BID 400/57 mg Forte пероралната суспензија не треба да се користат како замена за AMOKLAVIN ES 600 mg/42.9 mg пероралната суспензија, бидејќи овие медицински производи не се заменливи.

Начин на администрација

AMOKLAVIN ES е наменет за перорална употреба.

AMOKLAVIN ES треба да се администрира со оброк за да се минимизира потенцијалната гастроинтестинална непоносливост.

Шишето треба да се протресе додека прашокот не стане растресит, да се додаде вода во согласност со наведеното упатство, да се сврти шишето наопаку и да се



промати.

Пред употреба на секоја доза од лекот шишето треба да се промати (видете дел 6.6).

За инструкциите за реконституција на лекот пред администрација видете дел 6.6.

4.3 Контраиндикации

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

Историја на тешки хиперсензитивни реакции кои настапуваат 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, цефалоспорици или на други бета-лактамски лекови (видете дел.4.3 и 4.8).

Сериозни и понекогаш фатални хиперсензитивни (анафилактоидни) реакции биле пријавени кај пациенти на пеницилинска терапија. Овие реакции поверојатни се кај лица со историја на пеницилинска хиперсензитивност и кај лица со atopична конституција. Доколку се појави 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 микроорганизми, тогаш треба да се разгледа можноста дали да се промени терапијата од амоксицилин/клавуланска киселина на терапија со амоксицилин во согласност со актуелните водичи.

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 мононуклеоза откако морбилиформен раш се придружил на постоечката 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 акутна



генерализирана пустулозна егзантема (AGEP) (видете дел 4.8). Појавата на наведената реакција налага прекин на употребата на комбинацијата амоксицилин/клавуланска киселина и во тој случај е контраиндицирана последователна администрација 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 несакани ефекти се забележани предоминантно кај мажи и повозрасни пациенти и најчесто биле поврзани со пролонгиран третман. Овие несакани ефекти 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 вообичаено реверзибилни. Хепаталните несаканите ефекти може да бидат тешки и во екстремно ретки околности, биле пријавени и смртни исходи. Тие скоро секогаш се појавувале кај пациенти кои боледувале од сериозни болести или земале конкомитантни лекарства за кои се знае дека имаат потенцијал да предизвикат хепатални несакани ефекти (видете дел 4.8).

Колитис предизвикан од антибиотици е пријавен скоро од 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 Amoklavín и да се консултира доктор за да се иницира соодветна терапија. Антиперисталтична терапија е контраиндицирани во вакви ситуации.

Периодична проценка на функциите на органските системи, вклучувајќи ја реналната, хепаталната и хематопоетската 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 антикоагулација (видете ги деловите 4.5 и 4.8).

Кај пациенти со намалено излучување на урина, многу ретко е забележана кристалурија, предоминантно при парентералната терапија. За време на администрација на високи дози на амоксицилин, се препорачува да се одржи адекватен внес на течности и излучување 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 Amoklavin ES може да предизвика неспецифично врзување на IgG и албумините со мембраните на еритроцитите и да предизвика лажно позитивен Coombs-ов тест.

Постојат пријавени случаеви 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 Aspergillus 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 распространета пракса без пријавени интер-реакции. 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 дел 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 (MPA), 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 MPA. 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 Бременост и доење

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 ако доколку докторот не процени дека употребата не лекот е неопходна.

Доење

Двете активни компоненти се излучуваат во хуманото млеко (не се познати ефектите на клавуланската киселина кај деца кои се доени). Последователно, дијареа и габични инфекции на мукузната 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 нарушувања¹¹	
Ангинеуротски 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
Гастроинтестинални нарушувања	
Дијареа	Често
Гадење ³	Често
Повраќање	Често
Нарушено варење	Помалку често
Колитис асоциран со антибиотици ⁴	Непознато
Црн влакнест јазик	Непознато
Дисколорација на забите ⁵	Непознато
Хепатобилијарни нарушувања	
Зголемени вредност на AST и/или ALT ⁶	Помалку често
Хепатитис ⁷	Непознато
Холестатска жолтица ⁷	Непознато
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво⁸	
Кожен раш	Помалку често
Пруритус	Помалку често
Уртикарија	Помалку често
Мултиформен еритем	Ретко
Stevens-Johnson syndrom	Непознато
Токсично епидермална некролиза	Непознато
Булозен ексфолиативен дерматитис	Непознато
Акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP) ¹⁰	Непознато
Ренални и уринарни нарушувања	
Интерстицијален нефритис	Непознато
Кристалурија ⁹	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 Amoklavin на почетокот од оброкот. ⁴ Вклучувајќи псевдомембранозен колитис и хеморагичен колитис (видете дел 4.4) ⁵ Површинска дисколорација на забите е пријавена многу ретко кај деца. Добрата орална	



хигиена може да помогне во спречувањето на дисколорацијата на забите бидејќи истата може да се одстрани со миење на забите.

⁶ Умерено зголемување на AST и/или ALT било забележано кај пациенти третирани со бета-лактамска класа на антибиотици, но значителноста на овие резултати е непозната.

⁷ Овие несакани ефекти се забележани со други пеницилини и цефалоспорици (видете дел 4.4)

⁸ Ако се појават било какви знаци за реакции на хиперсензитивен дерматитис, третманот треба да се прекине (видете дел 4.4).

⁹ Видете дел 4.9

¹⁰ Видете дел 4.4

¹¹ Видете ги деловите 4.3 и 4.4

Пријавување на несаканите дејства

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/>.

4.9 Предозирање

Симптоми и знаци на предозирање

Можна е манифестација на гастроинтестинални симптоми и нарушување во рамнотежата на течностите и електролити. Забележано е дека амоксицилинската кристалурија, во некои случаи 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.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Комбинација на пеницилин, вклучувајќи и комбинации со 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



зид. Инхибицијата на синтезата на пептидогликани води до ослабување на клеточниот зид, што вообичаено води до лиза или смрт на клетката.

Амоксицилинот 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 B, C и D.
- Нарушувања на PBP (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 Европскиот комитет за теститање на антимикробната осетливост (EUCAST).

Организам	Граници на осетливост ($\mu\text{g/ml}$)		
	Осетливост	Интермедиарност	Резистентност
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	>2
<i>Streptococcus A,B,C,G</i> ⁴	$\leq 0,25$	-	$>0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1-2	>2

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 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. Неопходно 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.

<u>Често осетливи организми</u>
<u>Аеробни Грам-позитивни микроорганизми</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин -осетливи) [£] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> и други бета-хемолитички <i>streptococci</i>
<u>Аеробни Грам-негативни микроорганизми</u> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Видови за кои стекнатата резистентност може да претставува проблем</u>
<u>Аеробно Грам-негативни микроорганизми</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<u>Природно резистентни организми</u>
<u>Аеробно грам-негативни микроорганизми</u> <i>Legionella pneumophila</i>
<u>Останати микроорганизми</u> <i>Clamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
[£] Сите метицилин резистентни стафилококи се резистентни на амоксицилин/клавуланска киселина. ¹ Оваа формулација на амоксицилин/клавуланска киселина е погодна за третман на <i>Streptococcus pneumoniae</i> кој е резистентен на пеницилин само во одобрените индикации (видете дел 4.1). ² Соеви со намалена осетливост се пријавени во некои земји на ЕУ со фреквенција повисока од 10 %.



5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Амоксицилин и клавуланската киселина, целосно се дисоцирани во воден раствор при физиолошкој рН. 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.

Просечните вредности ($\pm SD$) на фармакокинетските параметри за амоксицилин/клавуланската администрација како 45 mg/3.2 mg/kg на секои 12

часа кај педијатриски пациенти се прикажани подолу.

Амоксицилин/клавуланска киселина администрирани во доза од 45 mg/kg AMX и 3.2 mg/kg CA на 12 часа	C _{max} (µg/ml)	T _{max} * (h)	AUC _(0-t) (µg.h/ml)	T _½ (h)
	Амоксицилин			
	15.7 ± 7.7	2.0 (1.0-4.0)	59.8 ±20.0	1.4 ±0.35
	Клавуланска киселина			
	1.7 ±0.9	1.1 (1.0-4.0)	4.0 ±1.9	1.1 ±0.29

AMX-амоксицилин, CA-клавуланска киселина
*Медиана (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

Околку 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 клавуланската 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 анималните студии, 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 јаглероден диоксид во издишаниот воздух.

Елиминација

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

Амоксицилин/клавуланската 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 амоксицилин 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 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 во претпазливост и да се мониторира хепаталната функција во редовни временски интервали.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Предклиничките податоци покажуваат дека нема специјални оштетувања кај луѓе базирано на студии за безбедносна фармакологија, генотоксичност и токсичност за репродукција.

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



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

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Натриум сахарин
Микрокристална целулоза и кроскармелоза натриум (Avicel CL 611)
Силикон диоксид силоид
Сукцинска киселина
Колоиден силикон диоксид (Aerosil 200)
Ксантан гума
Вкус на ванила
Вкус на овошје.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се познати.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

24 месеци од датумот на производство.

Да не се употребува по изминување на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Прашокот за перорална супсензија треба да се чува во добро затворено пакување на собна температура под 25°C на суво место. Реконституираната суспензија треба да се чува во фрижидер (2-8°C) и да се искористи во рок од 10 дена.

Суспензијата не треба да се замрзнува.

Лекот се чува подалеку од поглед и дофат за деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

Кафеавкасто обоено (Тип III) стаклено шише од 100 ml, 28 mm бел полипропиленски детски сигурносен затворац и 5 ml транспарентно одмерно лажиче.

6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ И РАКУВАЊЕ

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

Припремање на АМОКЛАВИН ЕС суспензијата

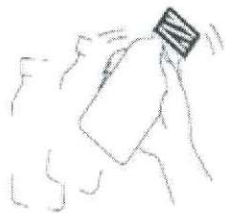
АМОКЛАВИН ЕС е во форма на прашок поради што најпрвин треба да се реконституира.



Следете ги инструкциите за реконституирање на AMOKLAVIN ES.

Внимателно протресете го шишето за да се одвои прашокот од зидовите на шишето.

1. Додадете полека вода додека не се наполнат 2/3 до ознаката на шишето и добро промешајте (претходно зовриена, а потоа оладена вода треба да се преферира за припремање на суспензијата).



2. Оставете го шишето 5 минути за да се обезбеди целосна дисперзија.
3. Дополнете вода до ознаката на шишето (преостанатите 1/3) и повторно **добро промешајте** (претходно зовриена, а потоа оладена вода треба да се преферира за припремање на суспензијата). Треба да се додадат вкупно 90 ml вода за да се добие 100 ml суспензија.
4. Препорачаната доза од Вашиот лекар се дава на пациентот со користење на 5 ml одмерна лажичка која се наоѓа во пакувањето на лекот.



Добро промешајте го шишенцето пред секоја употреба.
После употребата, веднаш добро затворете го шишенцето.

Во текот на употребата на AMOKLAVIN ES може да дојде до лесно пожолтување на суспензијата. Оваа состојба не влијае на ефикасноста на лекот.

Ако лекот се употребува кај дете под 2 годишна возраст, количината од лекот која треба да се даде може да се дилуира непосредно пред администрацијата. Не ја дилуирајте целата суспензија, и не го чувајте остатокот од дилуираната суспензија.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

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

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ
9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ
ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО
ОДОБРЕНИЕ
28.04.2015
10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Јануари 2020



