



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

PANKLAV, филм-обложени таблети, (250 mg + 125 mg)
PANKLAV, филм-обложени таблети, (500 mg + 125 mg)

INN: amoxicillin/clavulanic acid

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Panklav 250 mg+125 mg, филм-обложени таблети

1 филм-обложена таблета содржи:
амоксацилин 250 mg (во форма на амоксицилин трихидрат)
клавуланска киселина 125 mg (во форма на калиум клавуланат, разблажен со
микрокристална целулоза (1:1))

Panklav 500 mg+125 mg, филм-обложени таблети

1 филм-обложена таблета содржи:
амоксацилин 500 mg (во форма на амоксицилин трихидрат)
клавуланска киселина 125 mg (во форма на калиум клавуланат, разблажен со
микрокристална целулоза (1:1))

За помошните супстанции видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Panklav 250 mg+125 mg, филм-обложени таблети

Овални, бели, биконвексни филм-обложени таблети со жолтеникава боја на пресек.

Panklav 500 mg+125 mg, филм-обложени таблети

Овални, бели, биконвексни филм-обложени таблети со втиснати букви "А" и "К" и поделбена црта на едната страна, жолтеникава боја на пресек.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Panklav 250 mg+125 mg



Лекот PANKLAV 250 mg +125 mg е индициран за примена во терапија на следните инфекции кај возрасни лица и деца наведени подолу (види дел.4.2, дел 4.4, дел 5.1);

- акутен бактериски синуситис (адекватно дијагностициран);
- циститис;
- пиелонефритис;
- целулитис;
- каснувања од животинско потекло;
- тешки дентални апсцеси со целулитис;

Panklav 500 mg+125 mg

Лекот PANKLAV 500 mg +125 mg е индициран за примена во терапија на следните инфекции кај возрасни лица и деца наведени подолу (види дел.4.2, дел 4.4, дел 5.1);

- акутен бактериски синуситис (адекватно дијагностициран);
- циститис;
- пиелонефритис;
- инфекции на кожа и меки ткива, особено целулитис, каснувања од животинско потекло, тежок дентален апсцес со опсежен целулитис;
- акутен отитис медиа;
- акутна егзацербација на хроничен бронхитис (адекватно дијагностицирана);
- вонболнички стекната пневмонија;
- инфекции на коски и зглобови, особено остеомиелитис.

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

4.2.ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

При избор на дозата од лекот PANKLAV во терапија на инфекции потребно е да се земе во предвид:

- очекуваниот патоген и неговата очекувана чувствителност на антибактерискиот агенс (види дел 4.4);
- тежината и местото на инфекција;
- возраста, телесната тежина и реналната функција на пациентот како што е прикажано подолу.

Треба да се земат во предвид доколку е неопходно и користењето на алтернативни формулации на PANKLAV (на пр. тие кои обезбедуваат повисоки дози на амоксицилин и/или различен однос на концентрациите на амоксицилин и клавуланска киселина) (види дел 4.4 и 5.1).

Panklav 250 mg+125 mg



Дозите се изразени спрема содржината на амоксицилин/клавуланска киселина со исклучок кога дозите се искажани во рамките на индивидуалните компоненти. Лекувањето не би требало да трае подолго од 14 дена, без претходна повторна проверка и евентуална корекција на понатамошното дозирање (види дел 4.4 кој се однесува на пролонгиран режим на дозирање).

Времетраењето на терапијата зависи од терапискиот одговор на пациентот. Некои инфекции (на пр. остеомиелитис) имаат потреба од подолго лекување.

Возрасни и деца со телесна тежина 40 kg или повеќе

Препорачано дозирање е една таблета Panklav 250 mg + 125 mg три пати дневно.

Кај возрасни и деца со телесна маса > 40 kg, примена на лекот Panklav 250 mg + 125 mg обезбедува вкупна дневна доза од 750 mg амоксицилин /375 mg клавуланска киселина, доколку се дава во склад со препораките. Во случај да е потребна поголема доза од амоксицилин треба да се разгледа примената на други формулации од лекот Панклав (на пр. 500 mg + 125 mg) да би се избегнала непотребна голема доза од клавуланската киселина (видете дел 4.4 и 5.1).

Деца со телесна тежина < 40 kg

Panklav 250 mg+125 mg

Не се препорачува употреба на лекот Panklav 250 mg+125 mg кај деца со телесна тежина помала од 40 kg.

Децата може да се лекуваат со Panklav таблети или прашокот за перорална суспензија. Препорака е да децата помали од 6 години се лекуваат со Panklav / Panklav forte прашокот за перорална суспензија (да се види Збирниот извештај за особините на лекот за Panklav / Panklav forte прашокот за перорална суспензија).

Не постојат клинички податоци за примена на комбинација на лекот амоксицилин/клавуланска киселина (во однос 4:1) во доза поголема од (40 mg + 10 mg)/kg/ден кај деца помлади од 2 години.

Повозрасни лица

Не е потребно посебно прилагодување на дозата.

Пациенти со оштетена бубрежна функција

Подесувањето на дозата се заснова на максимално препорачаната доза на амоксицилин.

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со креатинин клиренс (CrCL) поголем од 30ml/мин.

a) Возрасни и деца со телесна тежина 40 kg или повеќе

CrCL: 10 – 30 ml/min	250 mg + 125 mg два пати дневно
CrCL < 10 ml/min	250 mg + 125 mg еднаш дневно



Хемодијализа	Две дози од 250 mg + 125 mg секои 24 часа, и две дози од 250 mg + 125 mg во тек на дијализа, како и после дијализа (бидејќи серумските концентрации и на амоксицилин и на клавуланска киселина опаѓаат).
--------------	--

б) Деца < 40 kg

Кај деца со телесна тежина помала од 40 kg и со клиренс на креатинин помал од 30 мл/мин, употребата на формулација со однос на амоксицилин/клавуланска киселина 2:1 не е препорачлива, бидејќи нема податоци за подесување на дозата.

Кај овие пациенти се препорачува употреба на формулација со однос на амоксицилин/клавуланска киселина 4:1.

Пациенти со оштетенa функција на црниот дроб

Потребно е внимателна примена на лекот и следење на хепаталната функција во редовни временски интервали (видете дел 4.3 и дел 4.4).

Начин на примена

Лекот PANKLAV филм-обложени таблети се наменети за перорална употреба.

Подобро е лекот да се администрира на почетокот од оброкот за да се минимизираат потенцијалните гастроинтестинални интолеранции и да се оптимизира апсорпцијата на амоксицилин/клавуланска киселина.

Panklav 500 mg+125 mg

Дозите се изразени спрема содржината на амоксицилин/клавуланска киселина со исклучок кога дозите се искажани во рамките на индивидуалните компоненти.

Кај возрасни и деца со телесна маса > 40 kg, примена на лекот Panklav 500 mg + 125 mg обезбедува вкупна дневна доза од 1500 mg амоксицилин /375 mg клавуланска киселина, доколку се дава во склад со препораките.

Во случај да е потребна поголема доза од амоксицилин треба да се разгледа примената на други формулации од лекот Панклав (како би се избегнала непотребно голема доза од клавуланската киселина (видете дел 4.4 и 5.1).

Времетраењето на терапијата зависи од терапискиот одговор на пациентот. Некои инфекции (на пр. остеомиелитис) имаат потреба од подолго лекување.

Лекувањето не би требало да трае подолго од 14 дена, без претходна повторна проверка и евентуална корекција на понатамошното дозирање (види дел 4.4 кој се однесува на пролонгиран режим на дозирање).

Возрасни и деца со телесна тежина 40 kg или повеќе

Препорачано дозирање е една таблета Panklav 500 mg + 125 mg три пати дневно.



Деца со телесна тежина < 40 kg

Кај деца со телесна тежина помала од 40 kg, вообичаена доза е од (20 mg + 5 mg)/kg/ден до (60 mg + 15 mg)/kg/ден во три поделени дози.

Децата може да се лекуваат со Panklav таблети или прашокот за перорална суспензија. Препорака е да децата помали од 6 години се лекуваат со Panklav / Panklav forte прашокот за перорална суспензија (да се види Збирниот извештај за особините на лекот за Panklav / Panklav forte прашокот за перорална суспензија).

Не постојат клинички податоци за примена на комбинација на лекот амоксицилин/клавуланска киселина (во однос 4:1) во доза поголема од (40 mg + 10 mg)/kg/ден кај деца помлади од 2 години.

Повозрасни лица

Не е потребно посебно прилагодување на дозата.

Пациенти со оштетена бубрежна функција

Подесувањето на дозата се заснова на максимално препорачаната доза на амоксицилин.

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со креатинин клиренс (CrCL) поголем од 30ml/мин.

а) Возрасни и деца со телесна тежина 40 kg или повеќе

CrCL: 10 – 30 ml/min	500 mg + 125 mg два пати дневно
CrCL < 10 ml/min	500 mg + 125 mg еднаш дневно
Хемодијализа	Две дози од 500 mg + 125 mg секои 24 часа, и доза од 500 mg + 125 mg во тек на дијализа, како и после дијализа (бидејќи серумските концентрации и на амоксицилин и на клавуланска киселина опаѓаат).

б) Деца < 40 kg

CrCL: 10 – 30 ml/min	(15 mg + 3,75 mg)/kg два пати дневно (максимално 500 mg + 125 mg два пати дневно)
CrCL < 10 ml/min	(15 mg + 3,75 mg)/kg еднаш дневно (максимално 500 mg + 125 mg)
Хемодијализа	(15 mg + 3,75 mg)/kg еднаш дневно. Пред хемодијализа да се даде (15 mg + 3.75 mg)/kg. Со цел за одржување на нивото на лекот во циркулацијата, после хемодијализа треба повторно да се даде (15 mg + 3.75 mg)/kg.



Пациенти со оштетенa функција на црниот дроб

Потребно е внимателна примена на лекот и следење на хепаталната функција во редовни временски интервали (видете дел 4.3 и дел 4.4).

Начин на примена

Лекот PANKLAV филм-обложени таблети се наменети за перорална употреба.

Подобро е лекот да се администрира на почетокот од оброкот за да се минимизираат потенцијалните гастроинтестинални интолеранции и да се оптимизира апсорпцијата на амоксицилин/клавуланска киселина.

4.3.КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Хиперсензитивност на активните супстанции - амоксицилин, клавуланска киселина, на било кој пеницилин или било кој од ексципиентите.
- Историја на тешки хиперсензитивни реакции кои настапуваат веднаш (на. пр. анафилакса) од друг бета-лактамски антибиотик (на. пр. цефалоспорин, карбапенем или монобактам).
- Историја на жолтица/хепатално нарушување предизвикано од амоксицилин / клавуланска киселина (види дел.4.8).

4.4.МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Пред иницирање на терапијата со амоксицилин/клавуланска киселина, треба внимателно да се испита постоење на претходни хиперсензитивни реакции на пеницилини, цефалоспорици или на други бета-лактамски антибиотици (види дел.4.3 и 4.8).

Сериозна или повремено фатална хиперсензитивност (анафилактоидна реакција) била пријавена кај пациенти на пеницилинска терапија. Овие реакции поверојатни се кај лица со историја на пеницилинска хиперсензитивност и кај лица со atopiska конституција. Доколку се појави алергиска реакција, терапијата со амоксицилин/клавуланска киселина треба да се прекине и да се даде соодветна терапија.

Во случај да е докажано дека инфекцијата е предизвикана од микроорганизми чувствителни на амоксицилин потребно е да се разгледа можноста од премин на терапијата со амоксицилин/клавуланска киселина во терапија со амоксицилин во согласност со локалните водичи.

Оваа формулација на лекот PANKLAV не е погодна да се користи кога постои висок ризик можните патогени да се резистентни на бета-лактамски антибиотици, кои не се посредувани од бета-лактамази чувствителни на инхибиција од страна на клавуланската киселина. Оваа формулација не би требало да се применува во терапија на пеницилин резистентни *S.pneumoniae*.

Можна е појава на конвулзии кај пациенти кои имаат нарушена ренална функција или кај тие кои примаат високи дози од лекот (види дел.4.8).



Амоксицилин/клавуланска киселина треба да се избегнува доколку постои сомневање за инфективна моноклеоза откако морбилиформен раш се придружил на постоечката состојба по користењето на амоксицилин.

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

Пролонгирано користење на лекот може да резултира повремено со намножување на резистентните микроорганизми.

При иницирање на третманот, појавата од генерализирана еритема со пустула, придружена со температура (треска), може да биде симптом на акутна генерализирана егзантема пустулозис (AGEP) (види дел 4.8). Појава на наведената реакција налага прекин на терапијата со лекот PANKLAV и во тој случај контраиндицирана е секоја подоцнежна примена на амоксицилин.

Амоксицилин/клавуланската киселина треба да се користи со внимание кај пациенти кај кои постои доказ за хепатално нарушување (види дел 4.2, дел 4.3 и дел 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, знаци и симптоми вообичаено се појавуваат за време или непосредно по третманот, но во некои случаи не стануваат јасни се додека не поминат неколку недели од прекин 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 лекаства за кои се знае дека имаат потенцијал да предизвикат хепатални несакани ефекти (види секција 4.8).

Колитис предизвикан од антибиотици е пријавен скоро од сите антибиотски лекови вклучувајќи го и амоксицилинот и може според тежината да биде од лесен облик до колитис кој е живото-загрижувачки (види дел 4.8). Затоа е важно да се земе во предвид дијагнозата кај пациенти 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 примена на лекот PANKLAV 2X и да се консултира доктор за да се иницира соодветна терапија. Антиперисталтични лекаства се 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.

Ретко е пријавено продолжување на протромбинското време кај пациенти кои примаат амоксицилин/клавуланска киселина. Соодветно мониторирање треба да се превземе кога истовремено се препишуваат антикоагулантни лекови. Можно е да



биде неопходно подесување на дозите на оралните антикоагулантни лекови со цел одржување на нивото на коагулација на саканото ниво (види дел 4.5 и 4.8).

Кај пациенти со ренална инсуфициенција, дозите треба да се подесат според степенот на оштетување (види дел 4.2).

Кај пациенти со редуциран излез на урина, многу ретко е забележана кристалурија, предоминантно при парентералната терапија. За време на администрацијата на високи дози на амоксицилин, се препорачува да се одржи адекватен внес на течности и излез на урина за да се намали можноста од евентуална амоксицилин кристалурија. Кај пациенти со уринарен катетер, треба да следи редовна проверка на протокот (види дел 4.9).

За време на третман со амоксицилин, ензимски гликоза оксидаза методи треба да се искористат секогаш кога се тестира присуството на глукоза во урината, бидејќи лажно позитивни резултати може да се појават со не-ензимските методи.

Присуството на клавуланска киселина во состав на лекот PANKLAV може да предизвика неспецифично врзување на IgG имуноглобулинот и албуминот за мембраните на еритроцитите и да предизвика лажно позитивен Coombs-ов тест.

Постојат пријавени случаи на позитивен тест при користење на Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA тестот кај пациенти кои примаат амоксицилин/клавуланска киселина и кај кои накнадно било откриено дека биле без *Aspergillus* инфекција. Пријавени се вкрстени реакции измеѓу полисахариди од неаспергилно потекло и полифуранози со посредство на Bio-Rad laboratories Platelia *Aspergillus* EIA тестот. Затоа е потребно позитивните резултати кај пациенти кои примаат амоксицилин/клавуланска киселина внимателно да се интерпретираат и да се потврдат со други дијагностички методи.

4.5.ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ВИДОВИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Орални антикоагуланти

Оралните антикоагуланти и пеницилинските антибиотици имаат широка примена во праксата без постоење на извештаи за пријавени интеракции. Сепак, во литературата постојат случаи на покачен интернационален нормализиран индекс (однос) кај пациенти третирани со аценокумарол или варфарин и препишана терапија со амоксицилин. Доколку е неопходна коадминистрација, протромбинското време или интернационалниот нормализиран индекс (однос) треба внимателно да се мониторира со додавање или прекинување на амоксицилин во терапијата. Сепак, може да е неопходно подесување на дозата на оралните антикоагуланти (види дел 4.4 и дел 4.8).

Метотрексат



Пеницилините може да ја намалат екскрецијата на метотрексат, предизвикувајќи потенцијално покачување на токсичноста.

Пробенецид

Конкомитантно користење на пробенецид не е препорачливо. Пробенецид ја намалува реналната тубуларна секреција на амоксицилин. Конкомитантно користење на пробенецид може да резултира со покачени и пролонгирани вредности на амоксицилин во крвта, но не и на клавуланската киселина.

4.6. ПРИМЕНА ВО ПЕРИОДОТ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Студии со животни не индицираат на директни или индиректни штетни ефекти врз бременоста, ембрионално/феталниот развој, породување или постнаталниот развој (види дел 5.3). Ограничените податоци за користење на амоксицилин/клавуланска киселина за време на бременост кај луѓе не укажува на зголемен ризик од појава на конгенитални малформации. Во поединечна студија кај жени со предвремена, прематурна руптура на феталната мембрана било пријавено дека профилактички третман со амоксицилин/клавуланска киселина може да е асоцирано со покачување на ризикот од некротизирачки ентероколитис кај неонатуси. Користењето на лекот треба да се избегнува за време на бременост, со исклучок доколку докторот не процени дека е неопходно.

Лактација

Двете супстанции се излучуваат во хуманото млеко (не се познати ефектите на клавуланска киселина кај доенчето). Последователно, дијареа и габични инфекции на мукозната мембрана се можни кај доенчето, така што можеби ќе биде потребно да се прекине со доење.

Амоксицилин/клавуланска киселина треба да се примени во тек на доење единствено после проценка на односот корист/ризик од страна на одговорниот лекар.

4.7. ВЛИЈАНИЕ НА ЛЕКОТ ВРЗ ПСИХОФИЗИЧКИТЕ СПОСОБНОСТИ ЗА УПРАВУВАЊЕ НА МОТОРНИ ВОЗИЛА И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Не се спроведени клинички испитувања за влијанието врз способноста за управување на моторни возила или ракување со машини. Сепак, несакани ефекти може да се појават (на.пр. алергиски реакции, вртоглавица, конвулзии) кои може да влијаат врз способноста за возење и користење на машини (види дел 4.8).

4.8. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

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



Несаканите ефекти излезени од клиничките студии и постмаркетиншкото испитување на PANKLAV сортирани по MedDRA System Organ Class се наведени подолу.

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

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

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

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

Многу ретки ($< 1/10.000$)

Непознати (не може да се процени од расположливите податоци)

Инфекции и инфестации	
Мукокутана кандидијаза	Честа
Намножување на резистентни микроорганизми	Непознато
Пореметување во крвта и лимфниот систем	
Реверзибилна леукопенија (вклучувајќи неутропенија)	Ретка
Тромбоцитопенија	Ретка
Реверзибилна агранулоцитоза	Непознато
Хемолитичка анемија	Непознато
Продолжено време на крварење и протромбинско време ¹	Непознато
Пореметувања во имуниот систем	
Ангионеуротски едем	Непознато
Анафилакса	Непознато
Синдром сличен на серумска болест	Непознато
Хиперсензитивен васкулитис	Непознато
Пореметувања во нервен систем	
Вртоглавица	Помалку често
Главоболка	Помалку често
Реверзибилна хиперактивност	Непознато
Конвулзии ²	Непознато
Гастроинтестинални пореметувања	
Дијареа	Многу често
Гадење ³	Често
Повраќање	Често
Индигестија	Помалку често
Колитис асоциран со антибиотици ⁴	Непознато
Црн влакнест јазик	Непознато
Хепатобилијарни пореметувања	
Покачени вредност на AST и/или ALT ⁵	Помалку често
Хепатитис ⁶	Непознато
Холестатска жолтица ⁶	Непознато
Пореметувања во кожа и поткожно	



ТКИВО ⁷	
Раш по кожа	Помалку често
Пруритус	Помалку често
Уртикарија	Помалку често
Erithema multiforme	Ретко
Stevens-Johnson синдром	Непознато
Токсична епидермална некролиза	Непознато
Булозен ексфолиативен дерматитис	Непознато
Акутна генерализирана егзантемозна пустулоза (AGEP) ⁹	Непознато
Ренални и уринарни пореметувања	
Интерстицијален нефритис	Непознато
Кристалурија ⁸	Непознато
¹ Види дел 4.4 ² Види 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 лекот на почетокот од оброкот. ⁴ Вклучувајќи псеудомембранозен колитис и хеморагичен колитис (види дел 4.4) ⁵ Умерено зголемување на нивоата AST и/или ALT било забележано кај пациенти третирани со бета-лактамска класа на антибиотици, но значителноста на овие резултати е непозната. ⁶ Овие несакани ефекти се забележани со други пеницилини и цефалоспорици (види дел 4.4) ⁷ Ако се појават реакции на хиперсензитивен дерматитис, третманот треба да се прекине (види дел 4.4). ⁸ Види дел 4.9 ⁹ Види дел 4.4 ¹⁰ Види дел 4.3 и 4.4	

4.9.ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми и знаци на предозирање

Гастроинтестинални симптоми и пореметување во балансот на водата и електролитите може да биде евидентен. Забележано е дека појавата на амоксицилинска кристалурија, во некои случаи води до ренална инсуфициенција (види дел 4.4).

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

Забележано е дека амоксицилин може да предизвика преципитати во уринарните катетри, особено по интравенска администрација на високи дози. Потребна е редовна проверка на протокот (види дел 4.4).

Третман на интоксикација



Гастроинтестинални симптоми може да се третираат симптоматски, со внимание на балансот на вода/електролити.

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

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: комбинација на пеницилин, вклучувајќи и комбинации со инхибитори на бета-лактамаза.

АТС код: J01CR02

Механизам на дејство

Амоксицилин е полусинтетски пеницилин (бета-лактамски антибиотик) кој инхибира еден или повеќе ензими (кои се нарекуваат пеницилин-врзувачки протеини, РВР) во биосинтетскиот пат на бактерискиот пептидогликан, кој е интегрално структурна компонента на бактерискиот клеточен сид. Инхибицијата на синтезата на пептидогликан води до ослабување на клеточниот сид, што вообичаено води до лиза или смрт на клетката.

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

Клавуланската киселина е бета-лактамски структурно поврзан со пеницилините. Таа ги инактивира некои бета лактамаза ензими и со тоа ја спречува инаktivација на амоксицилин. Клавуланската киселина сама по себе не покажува клинички корисен антибактериски ефект.

Однос на фармакокинетика / фармакодинамика (ПК/ПД)

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

Механизми на резистентност

Два главни механизми на резистентност на амоксицилин/клавуланска се:

- Инаktivација од страна на бета-лактамазите кои сами по себе не се инаktivирани од страна на клавуланската киселина, вклучувајќи класа В, С и D.
- Видоизменување на РВР (протеин врзувачки протеини), со редуцирање на афинитетот на антибактерискиот агент за таргетот.



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

Граници на чувствителност

MIC (минимални инхибиторни концентрации) на границите на чувствителноста за амоксицилин/клавуланска киселина се вредности одредени од страна на Европскиот комитет за тестирање на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Микроорганизам	Граница на чувствителност (µg/ml)		
	Чувствителност	Интермедиарност	Резистентност
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	>2
Коагулаза негативни <i>Staphylococci</i> ²	≤ 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
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	>8
Грам-негативни анаероби ¹	≤ 4	8	>8
Грам-позитивни анаероби ¹	≤ 4	8	>8
Граници на чувствителност кои не се поврзани со предизвикувачи ¹	≤ 2	4-8	>8

¹ Пријавените вредности се однесуваат на концентрациите на амоксицилин. За цели кога се тестира чувствителноста, концентрацијата на клавуланска киселина е фиксирана на 2 mg/l.

² Пријавените вредности се концентрации на оксацилин.

³ Граничните вредности на чувствителноста наведени во табелата се базирани на границите на чувствителност на амоксицилин.

⁴ Границата на резистентност од P>8 mg/l обезбедува дека сите изолати со постоечки механизми на резистентност се пријавени како резистентни.

⁵ Граничните вредности на чувствителноста наведени во табелата се базирани на границите на чувствителност на бензилпеницилин.



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

Вообичаено чувствителни организми
Аеробни Грам-позитивни микроорганизми <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин - чувствителен) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> и други бета-хемолитички стрептококи <i>Streptococcus viridans</i> група
Аеробни Грам-негативни микроорганизми <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Анаеробни микроорганизми <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Видови за кои здобиената резистентност може да претставува проблем
Аеробно Грам-позитивни микроорганизми <i>Enterococcus faecium</i> S
Аеробно Грам-негативни микроорганизми <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Суштински резистентни организми
Аеробно грам-негативни микроорганизми <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i>



Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Останати микроорганизми
Clamydophilia pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

\$ Природна интермедиарна чувствителност во отсуство на стекнат механизам на резистентност.

⁴ Сите метицилин резистентни стафилококи се резистентни на амоксицилин/клавуланска киселина.

¹ Инфекција со бактеријата *Streptococcus pneumoniae* која е резистентна на пеницилин не би требало да се лекува со наведената формулација на амоксицилин/клавуланска киселина (види дел 4.2 и дел 4.4).

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

5.2. Фармакокинетски карактеристики

Ресорпција

Амоксицилин и клавуланската киселина, целосно се растворуваат во воден раствор при физиолошка вредност на рН. При перорална примена, двете компоненти брзо и добро се ресорбираат. Ресорпцијата на амоксицилин/клавуланска киселина е оптимална при примена на лекот на почеток на оброкот. После перорална примена на лекот, биорасположивоста на амоксицилин и клавуланската киселина изнесува приближно 70%. Плазма профилот на двете компоненти е сличен и времето до постигнување на пик плазма концентрации (T_{max}) за двете компоненти е приближно еден час.

Во понатамошниот текст се наведени фармакокинетските резултати од клиничките испитувања, во кои амоксицилин/клавуланската киселина (таблети 250 mg/125 mg дадени три пати на ден) биле применувани кај групи на здрави волонтери во состојба на гладување.

Средни ($\pm$ SD) фармакокинетски параметри					
Администрирани активни супстанции	Доза (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max}^* (h)	AUC _(0-24h) ((μ g.h)/ml)	T 1/2 (h)
Амоксицилин					
Амоксицилин/клавуланска киселина 250 mg/125mg	250	3,3 $\pm$ 1,12	1,50 (1,0-2,0)	26,7 $\pm$ 4,56	1,36 $\pm$ 0,56
Клавуланска киселина					



Амоксицилин/клавуланска киселина 875mg/125mg	125	1,5 ±0,70	1,2 (1,0-2,0)	12,6 ±3,25	1,01 ±0,11
*Средна вредност					

Во понатамошниот текст се наведени фармакокинетските резултати од клиничките испитувања, во кои амоксицилин/клавуланската киселина (таблети 500 mg/125 mg дадени три пати на ден) биле применувани кај групи на здрави волонтери во состојба на гладување.

Средни (±SD) фармакокинетски параметри					
Администрирани активни супстанции	Доза (mg)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} * (h)	AUC _(0-24h) (µg.h/ml)	T 1/2 (h)
Амоксицилин					
Амоксицилин/клавуланска киселина 250 mg/125mg	500	7,19 ±2,26	1,50 (1,0-2,5)	53,5 ±8,87	1,15 ±0,20
Клавуланска киселина					
Амоксицилин/клавуланска киселина 875mg/125mg	125	2,40 ±0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ±3,86	0,98 ±0,12
*Средна вредност					

Серумските концентрации на амоксицилин и клавуланска киселина добиени после примена на амоксицилин/клавуланска киселина се слични на концентрациите добиени после пероралната примена на поединечни еквивалентни дози од амоксицилин или клавуланска киселина.

Дистрибуција

Приближно 25% од вкупната концентрација на клавуланска киселина во плазмата и 18% од вкупната концентрација на амоксицилин во плазмата се врзани за протеини од плазмата. Волуменот на дистрибуција приближно изнесува приближно 0,3-0,4 l/kg за амоксицилин и приближно 0,2 l/kg за клавуланска киселина.

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

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



Покажано е дека и амоксицилин и клавуланска киселина ја преминуваат плацентарната бариера (види дел 4.6).

Биотрансформација

Амоксицилин делумно се екскретира во урината како инактивна пеницилоинска киселина во количини еквивалентни на 10 до 25% од иницијалната доза. Клавуланската киселина подлежи на интензивен метаболизам во човечкиот организам и се елиминира преку урина и фецес и како јаглероден диоксид во издишаниот воздух.

Елиминација

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

Амоксицилин/клавуланската киселина има среден полупериод на елиминација од приближно еден час и среден тотален клиренс од приближно 25 l/h кај здрави лица. Приближно 60 до 70 % од амоксицилин и приближно 40 до 65% од клавуланската киселина се екскретираат во непроменет облик преку урината за време на првите 6 часа по администрацијата на единечна доза на лекот PANKLAV, таблети со јачина од 250mg/125mg или 500mg/125mg. Различните клинички 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. Најголема количина од клавуланската киселина се екскретира за време на првите 2 часа по администрацијата на лекот.

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

Возраст

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

Пол

После перорална администрација на амоксицилин/клавуланска киселина кај здрави испитаници од машки и женски пол, утврдено е дека 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. Редукција на клиренсот на лекот е повеќе изразен за амоксицилин отколку за клавуланска киселина, затоа што повисок процент на амоксицилин се излачува по ренален пат. Кај реналното оштетување треба да се намалат дозите на амоксицилин за да се намали неговата акумулација, а вредностите на клавуланската киселина треба да се одржуваат адекватни (види дел 4.2).

Хепатална инсуфициенција

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

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Врз основа на испитувања од безбедносната фармакологија, генотоксичноста и репродуктивната токсичност, претклиничките податоци покажуваат дека не постојат посебни опасности од примена на лекот кај луѓе.

Претклиничките испитувања за токсичноста од повторени дози на амоксицилин/клавуланска киселина спроведени кај кучиња покажале појава на гастрична иритација, повраќање и дисколорација на јазикот.

Студии за канцерогеност не се спроведени при примена на лекот PANKLAV 2X или неговите состојки.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Јадро на таблетирањето:

- микрокристална целулоза;
- натриум-скробгликолат (тип А);
- магнезиум-стеарат;
- силициум диоксид, колоиден, безводен;

Филм-обвивка:

- хипромелоза 15 ср;
- титан диоксид (E171, C.I.77891)
- пропиленгликол;

6.2. Инкомпатибилност

Не е познато.



6.3. Рок на употреба,

2 (две) години.

Лекот не треба да се применува по истекот на рокот на употреба означен на пакувањето.

6.4. Специјални мерки на чување

Лекот треба да се чува на температура до 25°C во оригинално пакување, со цел да се заштити од светлина и влага.

Лекоџ треба да се чува на место недостигајни за деца!

6.4. Пакување - природа и содржина на пакувањето

Panklav 250 mg+125 mg, филм-обложени таблети

Стаклено шише со кафеава боја (стакло тип III) со пластичен затворац, во картонска кутија.

Пакувањето содржи 15 филм-обложени таблети.

Panklav 500 mg+125 mg, филм-обложени таблети

Стаклено шише со кафеава боја (стакло тип III) со пластичен затворац, во картонска кутија.

Пакувањето содржи 20 филм-обложени таблети и 15 филм-обложени таблети.

6.6. Упатство за употреба, ракување и отстранување

Неупотребениот лек се уништува согласно со законските прописи.

7.ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛОТ НА ПРАВАТА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Носителот на одобрението за ставање на лекот во промет

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО - ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА
ПРЕТСТАВНИШТВО СКОПЈЕ, ул. Јадранска Магистрала бр.31, Скопје,
Р.Македонија

Производител:

HEMOFARM A.D., ул. Београдски пут бб, Вршац, Р.Србија

Место на производство:

HEMOFARM A.D., ул. Цара Лазара бб, Дубовац, Р.Србија

8.БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

9.ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

10.ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ЗБИРНИОТ ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

