

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

CO-ALMACIN<sup>®</sup>/КО-АЛМАЦИН 400 mg/ 57 mg/5 ml прашок за перорална суспензија

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

5 ml (1 одмерна лажичка) приготвена суспензија содржи амоксицилин трихидрат еквивалентен на 400 mg амоксицилин и калиум клавуланат еквивалентен на 57 mg клавуланска киселина

Помошни супстанции со потврдено дејство: сахароза и натриум бензоат 2,071 mg/5ml. За целосната листа на помошните супстанции видете го делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

\* Прашок за перорална суспензија.

Прашокот за приготвување на пероралната суспензија е хомоген, белокремав прашок со мирис на малина.

Приготвената перорална суспензија е хомогена, белокремава суспензија со мирис на малина

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Ко-Алмацин е индициран за терапија на следните инфекции кај возрасни и кај деца (видете ги деловите 4.2, 4.4 и 5.1):

- акутен бактериски синуситис (соодветно дијагностициран);
- акутен отитис медија;
- акутна егзацербација на хроничен бронхитис (соодветно дијагностициран);
- пневмонија;
- циститис;
- пиелонефритис;
- инфекции на кожата и на меките ткива особено целулитис, каснувања од животни, тешки стоматолошки апсцеси со ширење на целулитисот;
- инфекции на коските и на зглобовите, особено остеомиелитис.

Потребно е да се земат предвид официјалните насоки за соодветна употреба на антибактериските агенци.

#### 4.2 Дозирање и начин на примена

Дозите се изразени преку содржина на односот амоксицилин/клавуланска киселина, освен кога дозите се наведени како поединчна компонента.



При избирање на дозата Ко-Алмацин за лекување на секоја поединечна инфекција треба да земе предвид следното:

- очекувани патогени и нивната веројатна осетливост на антибактериски лекови (видете го делот 4.4);
- тежина и место на инфекцијата;
- возраст, телесна тежина и ренална функција на пациентот, како што е прикажано подолу.

За возрасни и за деца  $\geq 40$  kg Ко-Алмацин филм-обложена таблета обезбедува вкупна дневна доза од 1 750 mg амоксицилин/250 mg клавуланска киселина со дозирање двапати дневно и 2 625 mg амоксицилин/375 mg клавуланска киселина со дозирање трипати дневно, кога се применува како што е препорачано подолу. За деца  $< 40$  kg прашокот за перорална суспензија Ко-Алмацин обезбедува вкупна дневна доза од 1 000 – 2 800 mg амоксицилин/144 – 400 mg клавуланска киселина, кога се применува како што е препорачано подолу.

Времетраењето на терапијата треба да се утврди според одговор на пациентот на терапијата. Некои инфекции (на пример, остеомиелитис) бараат подолг период на лекување. Третманот не треба да трае подолго од 14 дена без преглед (видете го делот 4.4 во врска со пролонгирана терапија).

#### Возрасни и деца $\geq 40$ kg

Препорачани дози:

- стандардна доза: (за сите индикации) 875 mg/125 mg двапати на ден;
- поголема доза (особено за инфекции, како што отитис медија, синуситис, инфекции на долниот респираторен тракт и инфекции на уринарниот тракт): 875 mg/125 mg трипати на ден.

#### Деца $< 40$ kg

Децата може да бидат третирали со филм-обложени таблети Ко-Алмацин и со прашок за перорална суспензија Ко-Алмацин.

Препорачани дози:

- 25 mg/3,6 mg/kg/ден до 45 mg/6,4 mg/kg/ден се дава како две поделени дози;
- до 70 mg/10 mg/kg/ден се дава како две поделени дози за некои инфекции (како отитис медија, синуситис и инфекции на долниот респираторен тракт).

Нема достапни клинички податоци за амоксицилин/клавуланска киселина формулации 7 : 1 во врска со дози повисоки од 45 mg/6,4 mg/kg/ден кај деца помали од 2 години.

Нема клинички податоци за формулации амоксицилин/клавуланска киселина во однос 7 : 1 за пациенти на возраст под 2 месеци. Затоа, кај оваа популација не може да се направи препорачано дозирање.

#### Постари лица

Приспособување на дозата се смета за непотребно.

#### Ренално оштетување

Кај пациенти со креатинин клиренс (CrCl) поголем од 30 ml/min не е потребно приспособување на дозата.



Кај пациенти со креатинин клиренс помал од 30 ml/min употребата на формулации амоксицилин со клавуланска киселина во однос 7 : 1 не се препорачува, бидејќи препораки за прилагодување на дозата нема на располагање.

#### Хепатално оштетување

Кај пациенти со хепатално оштетување потребно е да се дозира внимателно и да се следи функцијата на црниот дроб во редовни интервали (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

#### Начин на примена

За инструкциите за реконституција на производот пред да се употреби, видете го делот 6.6.

Суспензијата е за перорална примена.

Мерната лажичка (5 ml) е предвидена со шишето за да овозможи правилно дозирање.

За да се минимизира можноста од гастроинтестинална неподносливост, треба да се зема на почетокот од оброкот. Во тој случај амоксицилин/клавуланската киселина оптимално ќе се ресобира.

### **4.3 Контраиндикации**

Хиперсензитивност на активните супстанции, на кој било пеницилин или на кои било составни компоненти на препаратот.

Историја на тешка непосредна хиперсензитивна реакција (на пр. анафилакса) на друг бета-лактамски антибиотик (на пр. цефалоспорин, карбапенем или монобактам).

Историја на жолтица/хепатално оштетување поради амоксицилин/клавуланска киселина (видете го делот 4.8).

### **4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост**

Пред отпочнувањето на терапијата со амоксицилин/клавуланска киселина, треба да се направи внимателна истрага во врска со претходни реакции на преосетливост на пеницилини, цефалоспорини или други бета-лактамски лекови (видете ги деловите 4.3 и 4.8).

Сериозни и понекогаш фатални хиперсензитивни реакции (вклучувајќи анафилактоидни и сериозни кожни реакции) се пријавени кај пациенти на пеницилинска терапија. Поголема е веројатноста овие реакции да се јават кај лица со историја за преосетливост на пеницилин и кај atopични лица. Доколку се појави алергиска реакција, терапијата со амоксицилин/клавуланска киселина треба да се прекине и да се примени соодветна алтернативна терапија.

Во случај кога е докажано дека инфекција се должи на осетливи микроорганизми на амоксицилин, во согласност со официјалните насоки, треба да се размисли за префрлување на терапијата од амоксицилин/клавуланска киселина на амоксицилин.

Ко-Алмацин не е погоден за употреба кога постои висок ризик дека најверојатниот патоген е резистентен на бета-лактамски лекови кои не се посредувани од бета-лактамази осетливи на инхибиција од клавуланската киселина. Оваа формулација не треба да се користи за лекување на инфекции предизвикани од *S. Pneu* резистентен на пеницилин.

Конвулзии можат да се појават кај пациенти со оштетена бубрежна функција или кај оние кои примиле високи дози (видете го делот 4.8).



Амоксицилин/клавуланска киселина треба да се избегнува ако е суспектна инфективна мононуклеоза бидејќи појавата на морбилиформен исип е поврзана со оваа состојба по употребата на амоксицилин.

Истовремена употреба на алопуринол за време на терапијата со амоксицилин може да ја зголеми веројатноста од појава на алергиски реакции на кожата.

Продолжена употреба повремено може да резултира со прекумерен раст на неосетливи организми.

Појавата, на почетокот на третманот, на грозничава генерализирана еритема поврзана со пустула може да биде симптом на акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP) (видете го делот 4.8). Оваа реакција бара прекин на терапијата со Ко-Алмацин и секоја последователна примена на амоксицилин би била контраиндицирана.

Амоксицилин/клавуланска киселина треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со докажано хепатално оштетување (видете ги деловите 4.2, 4.3 и 4.8).

Хепатални настани биле пријавени претежно кај мажи и кај постари пациенти и може да бидат поврзани со продолжен третман. Овие настани се многу ретко пријавени кај децата. Во сите популации, знаци и симптоми обично се јавуваат за време на или кратко по третманот, но во некои случаи дури неколку недели по престанување на лекувањето. Обично се реверзибилни. Хепаталните настани може да бидат тешки, и во екстремно ретки случаи биле пријавени и смртни исходи. Овие речиси секогаш се јавуваат кај пациенти со сериозна основна болест или при истовремена терапија со лекови за коишто е познато дека имаат потенцијал за хепатални дејства (видете го делот 4.8).

Колитис предизвикан од антибиотици е пријавен со речиси сите антибактериски лекови, вклучувајќи амоксицилин, и по сериозноста може да се движи од благ до опасен по животот (видете го делот 4.8). Затоа, важно е да се разгледа оваа дијагноза кај пациенти со дијареја за време на или по примената на кој било антибиотик. Ако се појави колитис придружен со примена на антибиотици, употребата на Ко-Алмацин треба веднаш да се прекине, треба да се направи консултација со докторот и да се почне соодветна терапија. Анти-перисталтиците се контраиндицирани во оваа ситуација.

За време на продолжената терапија се препорачува периодично процена на функциите на органските системи, вклучувајќи бубрежна, хепатална и хематопоетска функција.

Пролонгирање на протромбинското време е ретко пријавено кај пациентите кои примаат амоксицилин/клавуланска киселина. Потребно е соодветно следење на пациентот кога истовремено се пропишани антикоагуланти. Приспособување на дозата на оралните антикоагуланти може да биде потребно за да се одржи посакуваното ниво на антикоагулација (видете ги деловите 4.5 и 4.8).

Кај пациенти со бубрежно оштетување дозата треба да се приспособи според степенот на оштетувањето (видете го делот 4.2).

Кај пациенти со намалено излучување урина многу ретко е забележана кристалурија претежно при парентерална терапија. За време на примената на високи дози



амоксацилин, препорачливо е да се одржува соодветен внес на течности и нормална диуреза, со цел да се намали можноста од појава на кристалурија. Кај пациенти со катетер во мочниот меур треба да се прават редовни прегледи на проодноста (видете го делот 4.9).

За време на терапијата со амоксацилин треба да се користи ензимска метода за гликоза оксидаза секогаш кога се проверува присуството на гликоза во урината, бидејќи лажно позитивни резултати можат да се појават со не-ензимски методи.

Присуството на квалуланска киселина во Ко-Алмацин може да предизвика неспецифично врзување на IgG и албумин со мембрани на црвените крвни зрнца што доведува до лажно позитивен Coombs-ов тест.

Има извештаи за позитивни резултати на тестовите со помош на Био-рад лабораторија Plateliq Aspergillus EIA тест кај пациенти кои примаат амоксацилин/квалуланска киселина, кои потоа било пронајдено дека се ослободени од инфекција *Aspergillus*. Биле пријавени вкрстени реакции со не-*Aspergillus* полисахариди и полифуранози со Био-рад лабораторија Plateliq Aspergillus EIA. Затоа, позитивните резултати на тестовите кај пациенти кои примаат амоксацилин/квалуланска киселина треба да се толкуваат претпазливо и да се потврдат и со други дијагностички методи.

Пациентите со ретките херидитарни проблеми интоленација на фруктоза, глюкоза-галактоза малапсорпција или инсуфициенција на сахароза-изомалтаза не треба да го земаат овој лек.

**Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум во 5 ml** т.е би можело да се каже без натриум.

Овој лек содржи 2,071 mg натриум бензоат во 5 ml растворена суспензија. Натриум бензоат може да ја зголеми жолтицата (пожолтување на кожата и очите) кај новороденчиња (до 4 недели старост). Зголемената билирубинемија која настанува по истиснувањето на билирубинот врзан за албуминот може да ја зголеми неонаталната жолтица која може да се развие во керниктерус (депозити на неконјугиран билирубин во мозочното ткиво).

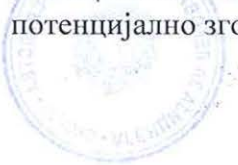
#### **4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракција**

##### **Орални антикоагуланси**

Оралните антикоагуланси и пеницилинските антибиотици се широко користени во практиката, без извештаи за интеракција. Сепак, во литературата постојат случаи на зголемен INR (меѓународен нормализиран сооднос) кај пациенти кои се одржуваат на аценокумарол или на варфарин и на кои им е пропишан курс со амоксацилин. Ако истовремената употреба е неопходна, протромбинското време или INR треба да бидат внимателно следени со додавање или со одземање на амоксацилинот. Покрај тоа, може да се појави потреба за приспособување на дозата на оралните антикоагуланси (видете ги деловите 4.4 и 4.8).

##### **Метотрексат**

Пеницилините може да ја намалат екскрецијата на метотрексатот предизвикувајќи потенцијално зголемување на токсичноста.



### **Пробенецид**

Истовремена употреба на пробенецид не се препорачува. Пробенецидот ја намалува реналната тубуларна секреција на амоксицилинот.

Истовремената употреба на пробенецид може да резултира со зголемени и продолжени концентрации на амоксицилин во крвта, но не и на клавуланската киселина.

### **Микофенолат мофетил**

Кај пациентите кои примаат микофенолат мофетил пријавена е редукција на дозната концентрација на активната супстанција микофенолна киселина (МФК) од приближно 50 % по отпочнување на орална терапија со амоксицилин во комбинација со клавуланска киселина. Промената во дозата секогаш не ја претставува точната изложеност на микофенолна киселина. Поради тоа, промена во дозата на микофенолат мофетил обично не е потребна во отсуство на клинички докази за дисфункција на графтоот. Но сепак, и покрај тоа, потребен е клинички мониторинг за време на комбинацијата и непосредно по третманот со антибиотици.

## **4.6 Бременост и досење**

### *Бременост*

Студиите направени на животни не укажуваат на директни или на индиректни штетни дејства во однос на бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој (видете го делот 5.3). Ограничен број податоци за употреба на амоксицилин/клавуланска киселина за време на бременоста кај луѓето не укажуваат на зголемен ризик од конгенитални малформации. Во една студија кај жени со предвремено, прематурно прскање на феталната мембрана било објавено дека профилактички третман со амоксицилин/клавуланска киселина може да биде поврзано со зголемен ризик од некрозирачки ентероколитис кај новородени деца. Неговата примена треба да се избегнува за време на бременоста, освен ако докторот не процени дека е неопходно.

### *Доење*

Двете супстанции се излачуваат во мајчиното млеко (ништо не се знае за ефектите од клавуланска киселина кај децата кои се дојат).

Како резултат на тоа, кај новороденчињата кои се дојат можни се дијареја и габична инфекција на слuzницата, така што доењето можеби ќе мора да се прекине.

Амоксицилин/клавуланската киселина треба да се користи за време на доење откако докторот ќе го процени односот корист - ризик.

## **4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини**

Не се изведени студии за дејството врз способноста за возење и за ракување со машини. Сепак, може да се појават несакани дејства (на пример, алергиски реакции, вртоглавица, конвулзии), коишто може да влијаат на способноста за возење и за ракување со машини (видете го делот 4.8).

## **4.8 Несакани дејства**

Најчесто пријавувани несакани реакции на лекот се дијареја, гадење и повраќање. Несаканите реакции кои произлегуваат од клиничките студии и од постмаркетингските студии со амоксицилин/клавуланска киселина, се сортирани по MedDRA-систем.



Органските системи се наведени подолу.

Нивната честота е дефинирана според следната класификација:

многу чести ( $> 1/10$ );

чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ );

не многу чести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ );

ретки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ );

многу ретки ( $< 1/10\ 000$ );

непознати (не можат да бидат проценети од достапните податоци).

#### Инфекции и инфестации

Често: мукокутана кандидијаза

Непознато: прекумерен раст на неосетливи микроорганизми

#### Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

Ретко: реверзибилна леукопенија (вклучувајќи неутропенија), тромбоцитопенија

Непознато: реверзибилна агранулоцитоза, хемолитичка анемија, продолжување на времето на крвање и на протромбинското време<sup>1</sup>

#### Нарушувања на имунолошкиот систем<sup>10</sup>

Непознато: ангионевротски едем, анафилакса, синдром којшто наликува на серумска болест, хиперсензитивен васкулитис

#### Нарушувања на нервниот систем

Помалку често: вртоглавица, главоболка

Непознато: реверзибилна хиперактивност, конвулзии<sup>2</sup>, асептичен менингитис

#### Гастроинтестинални нарушувања

Многу често: дијареја

Често: мачнина<sup>3</sup>, повраќање

Помалку често: лошо варење

Непознато: колитис поврзан со антибиотик<sup>4</sup>, црн влакнест јазик, промена на бојата на забите<sup>11</sup>

#### Хепатобилијарни нарушувања

Помалку често: повишување на AST и/или на ALT<sup>5</sup>

Непознато: хепатитис<sup>6</sup>, холестатска жолтица<sup>6</sup>

#### Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво<sup>7</sup>

Помалку често: кожен исип, пруритус, уртикарија

Ретко: еритема мултиформе

Непознато: Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза, ексфолијативен-булозен дерматитис, акутна генерализирана егзематозна пустулоза (AGEP)<sup>9</sup>, реакција на лекови придружена со еозинофилија и со системски симптоми (DRESS)

#### Бубрежни и уринарни нарушувања

Непознато: интерстицијален нефритис, кристалурија<sup>8</sup>

<sup>1</sup> видете го делот 4.4

<sup>2</sup> видете го делот 4.4

<sup>3</sup> Гадењето е почесто поврзано со повисоки дози. Ако гастроинтестинални реакции се евидентни, тие може да се намалат со земање на Ко-Алмацин на почетокот од оброкот.



<sup>4</sup> вклучувајќи псевдомембранозен колитис и хеморагичен колитис (видете го делот 4.4)

<sup>5</sup> Умерен пораст на AST и/или на ALT е забележана кај пациенти третирани со бета-лактамски антибиотици, но значењето на овие наоди не е познато.

<sup>6</sup> Овие настани се забележани со други пеницилини и цефалоспорици (видете го делот 4.4).

<sup>7</sup> Ако се појави некоја хиперсензитивна дерматитис реакција, третманот треба да се прекине (видете го делот 4.4).

<sup>8</sup> видете го делот 4.9

<sup>9</sup> видете го делот 4.4

<sup>10</sup> видете го делот 4.3 и 4.4

<sup>11</sup> Суперфициелна промена на бојата на забите е забележана многу ретко кај деца. Добрата орална хигиена со редовно четкање на забите може да ја спречи ваквата промена на бојата на забите

## 4.9 Предозирање

### Симптоми и знаци на предозирање

Гастроинтестиналните симптоми и нарушувањето на балансот на течности и на електролити може да бидат очигледни. Забележана е појава на кристалурија од амоксицилин, која во некои случаи довела до ренална инсуфициенција (видете го делот 4.4).

Конвулзии можат да се појават кај пациенти со оштетена бубрежна функција или кај оние кои примиле високи дози.

Пријавено е дека амоксицилинот создава преципитати во уринарните катетери, претежно по интравенска апликација на високи дози. Потребно е да се прави редовна проверка на проодноста (видете го делот 4.4)

### Терапија на интоксикација

Гастроинтестиналните симптоми може да се третираат симптоматски, со внимание на рамнотежата на вода – електролити.

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

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

### 5.1 Фармакодинамски својства

**Фармакотерапевтска група:** комбинација на пеницилини со  $\beta$ -лактамаза инхибитори, АТС код: J01CR02.

### Механизам на дејство

Амоксицилинот е полусинтетски пеницилин (бета-лактамски антибиотик), кој инхибира еден или повеќе ензими (често се нарекуваат како пеницилин-врзувачки протеини, PBPs) во биосинтезата на бактерискиот пептидогликан, кој што е составна структурна компонента на бактерискиот клеточен ѕид. Инхибицијата на синтезата на пептидогликаните доведува до слабеење на клеточниот ѕид, што обично доведува до клеточна лиза и до смрт.



Амоксицилинот е подложен на деградација од страна на бета-лактамази произведени од резистентни бактерии и затоа спектарот на дејството на амоксицилин не вклучува организми кои ги произведуваат овие ензими.

Клавуланската киселина е бета-лактам структурно сличен со пеницилините. Таа инактивира некои ензими бета-лактамаза и на тој начин спречува инактивација на амоксицилинот. Клавуланската киселина нема клинички корисно антибактериско дејство.

#### РК/PD поврзаност

Времето над минималните инхибиторни концентрации ( $T > \text{МИК}$ ) се смета за главна детерминанта за ефикасноста на амоксицилинот.

#### Механизми на резистенција

Двата главни механизми на резистенција на амоксицилин/клавуланска киселина се:

- инактивација од страна на бактериските бета-лактамази, кои не се инхибираат од страна на клавуланската киселина, вклучувајќи класа Б, Ц и Д
- промена на пеницилин-врзувачки протеини, која го намалува афинитетот на антибактериски лек за целта.

Непропустливоста на бактериите или механизмите на ефлукс пумпа може да предизвикаат или да придонесат за бактериска резистентност, особено кај грам-негативните бактерии.

#### Гранични вредности

Граничните вредности на МИК за амоксицилин/клавуланска киселина се оние на Европскиот комитет за тестирање на антимикробната осетливост (EUCAST)

| Микоорганизам                                                  | гранични вредности на осетливост<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) |                     |             |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------|-------------|
|                                                                | осетливи                                                 | умерено<br>осетливи | резистентни |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>                     | $\leq 1$                                                 | —                   | $> 1$       |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>                      | $\leq 1$                                                 | —                   | $> 1$       |
| <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>                      | $\leq 2$                                                 | —                   | $> 2$       |
| Коагулаза-негативни<br>стафилококи <sup>2</sup>                | $\leq 0,25$                                              |                     | $> 0,25$    |
| <i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>                               | $\leq 4$                                                 | 8                   | $> 8$       |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>                   | $\leq 0,25$                                              | —                   | $> 0,25$    |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>                   | $\leq 0,5$                                               | 1–2                 | $> 2$       |
| Enterobacteriaceae <sup>1, 4</sup>                             | —                                                        | —                   | $> 8$       |
| Грам-негативни анаероби <sup>1</sup>                           | $\leq 4$                                                 | 8                   | $> 8$       |
| Грам-позитивни анаероби <sup>1</sup>                           | $\leq 4$                                                 | 8                   | $> 8$       |
| Гранични вредности кои не се поврзани<br>со врста <sup>1</sup> | $\leq 2$                                                 | 4 – 8               | $> 8$       |

<sup>1</sup> Пријавените вредности се за концентрации на амоксицилинот. За испитување на осетливоста, концентрацијата на клавуланска киселина е фиксирана на 2 mg/l.

<sup>2</sup> Пријавените вредности се концентрации на оксацилин.

<sup>3</sup> Граничните вредности во табелата се базирани на граничните вредности за ампицилин.

<sup>4</sup> Граничните вредности за резистенција  $R > 8 \text{ mg/l}$  осигуруваат дека сите изолати со механизми за резистенција се пријавени резистентни.

<sup>5</sup> Граничните вредности во табелата се базирани граничните вредности за бензилпеницилин

#### Осетливост

Преваленцата на стекнатата резистентност може да варира географски и со текот на времето за одредени видови пожелни се и локални информации за резистентност, особено при терапија на тешки инфекции. Ако е потребно, треба да се бараат стручни совети, кога локалната преваленца на резистентност е таква што ползноста од лекот за некои типови инфекции е под знак прашалник.

#### **Најчесто осетливи видови**

##### Аеробни грам-позитивни микороганизми

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (метицилин-осетливи)

*Coagulase-negative staphylococci* (метицилин-осетливи)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* и други бета-хемолитични стрептококи

*Streptococcus viridans* група

##### Аеробни грам-негативни микоорганизми

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

##### Анаеробни микроорганизми

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella* spp.

#### **Видови за кои стекнатата резистентност може да биде проблем**

##### Аеробни грам-позитивни микороганизми

*Enterococcus faecium*<sup>5</sup>

##### Аеробни Грам-негативни микоорганизми

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

#### **Резистентни организми**

##### Аеробни грам-негативни микоорганизми

*Acinetobacter* sp.

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter* sp.

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas* sp.



*Serratia* sp.

*Stenotrophomonas maltophilia*

Други микоорганизми

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

§ Природни умерено осетливи во отсуство на стекнати механизам на резистенција

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

1 *Streptococcus pneumoniae*, резистентни на пеницилин не треба да се третираат со

амоксицилин/клавуланска киселина (видете ги деловите 4.2 и 4.4).

2 соеви со намалена осетливост, во некои земји во ЕУ биле пријавени со фреквенција поголема од 10 %.

## 5.2 Фармакокинетски својства

### Апсорпција

Амоксицилин и клавуланска киселина, се целосно дисоцирани во воден раствор при физиолошка рН вредност. Двете компоненти брзо и добро се апсорбираат по перорална примена. Апсорпцијата на амоксицилин/клавуланска киселина е оптимизирана кога лекот се зема на почетокот од оброкот. По перорална примена, биорасположливоста на амоксицилинот и на клавуланската киселина е приближно 70 %. Плазма-профилот на двете компоненти е сличен и времето да се достигне максималната концентрација во плазмата (T<sub>max</sub>) и во двата случаи е приближно еден час.

Подолу се презентирани фармакокинетските резултати од една студија спроведена кај група здрави доброволци на кои на гладно им била давана амоксицилин/клавуланска киселина во доза 875 mg/125 mg таблети двапати дневно.

| Mean (± SD) фармакокинетски параметри        |                  |                     |                     |                   |                |
|----------------------------------------------|------------------|---------------------|---------------------|-------------------|----------------|
| Примена<br>активна<br>супстанција(и)         | Доза             | C <sub>max</sub>    | T <sub>max</sub> *  | AUC<br>(0 – 24 h) | T 1/2          |
|                                              | (mg)             | (µg/ml)             | (h)                 | ((µg.h/ml)        | (h)            |
| Амоксицилин                                  |                  |                     |                     |                   |                |
| AMX/CA                                       | 875<br>mg/125 mg | 875 11,64<br>± 2,78 | 1,50<br>(1,0 – 2,5) | 53,52<br>± 12,31  | 1,19<br>± 0,21 |
| Клавуланска киселина                         |                  |                     |                     |                   |                |
| AMX/CA                                       | 875<br>mg/125 mg | 125 2,18<br>± 0,99  | 1,25<br>(1,0 – 2,0) | 10,16<br>± 3,04   | 0,96<br>± 0,12 |
| AMX – амоксицилин, CA – клавуланска киселина |                  |                     |                     |                   |                |
| * среден (опсег)                             |                  |                     |                     |                   |                |



Серумските концентрации на амоксицилинот и на клавуланската киселина постигнати со амоксицилин/клавуланска киселина се слични на оние кои се добиваат по перорална примена на еквивалентни дози на амоксицилин или на клавуланска киселина сами.

#### Дистрибуција

Околу 25 % од вкупната клавуланска киселина во плазмата и 18 % од вкупниот амоксицилин во плазмата се врзани за протеини. Волуменот на дистрибуција е околу 0,3 – 0,4 l/kg за амоксицилинот и околу 0,2 l/kg за клавуланската киселина.

По интравенска употреба, и амоксицилинот и клавуланската киселина се пронајдени во жолчното кесе, во абдоминалното ткиво, во кожата, во маста, во мускулното ткиво, во синовијалната и перитонеалната течност, во жолчката и во гнојот. Амоксицилинот не се дистрибуира адекватно во цереброспиналната течност.

Нема докази во студиите направени на животни за значајни задржувања на која било компонента во ткивото. Амоксицилин, како и повеќето пеницилини, може да се открие во мајчиното млеко. Клавуланската киселина, исто така, може да се открие во мајчиното млеко во мали количини (видете го делот 4.6).

Двете компоненти, и амоксицилинот и клавуланската киселина, може да ја преминат плацентарната бариера (видете го делот 4.6).

#### Биотрансформација

Амоксицилинот делумно се екскретира во урината како неактивна пеницилоична киселина во количини еднакви до 10 – 25 % од почетната доза. Клавуланската киселина обимно се метаболизира во човекот и се елиминира со урината и со фецесот и како јаглероден диоксид во експирираниот воздух.

#### Елиминација

Главниот пат на елиминација за амоксицилин е преку бубрезите, додека за клавуланската киселина е од страна на двата ренални и неренални механизми.

Амоксицилин/клавуланската киселина има среден полуживот на елиминација од приближно еден час и среден вкупен клиренс од околу 25 l/h кај здрави лица. Приближно 60 – 70 % од амоксицилинот и приближно 40 – 65 % од клавуланската киселина се излачуваат непроменети во урината во текот на првите 6 часа по еднакратна употреба на амоксицилин/клавуланска киселина 250 mg/125 mg или 500 mg/125 mg таблети. Разни истражувања покажале уринарна екскреција од 50 – 85 % за амоксицилин и помеѓу 27 – 60 % за клавуланската киселина во текот на еден период од 24 часа. Кај клавуланската киселина, најголемата количина на лекот се излачува во текот на првите 2 часа по употребата.

Истовремената употреба на пробенецид ја одложува екскрецијата на амоксицилин, но не ја одлага ренална екскреција на клавуланската киселина (видете го делот 4.5).

#### Возраст

Полуживотот на елиминација на амоксицилинот е сличен за деца на возраст од околу месеци до 2 години и за постари деца и за возрасни. За многу мали деца (вклучувајќи предвремено родени) во првата недела од животот интервалот на употреба не треба да надминува двапати дневно поради незрелоста на бубрежниот пат на елиминација. Бидејќи постарите пациенти се со поголема веројатност да имаат намалена бубрежна



функција, треба да се внимава на изборот на дозата, и може да биде корисно да се следи бубрежната функција.

#### Пол

По перорална употреба на амоксицилин/клавуланска киселина кај здрави мажи и жени, полот нема значајно влијание врз фармакокинетиката на амоксицилинот или на клавуланската киселина.

#### Ренално оштетување

Вкупниот серумски клиренс на амоксицилин/клавуланската киселина се намалува пропорционално со намалување на бубрежната функција. Намалувањето на клиренсот на лекот е поизразена за амоксицилин отколку за клавуланската киселина, бидејќи поголем дел од амоксицилинот се излачува преку ренален пат. Затоа, при дозирањето кај бубрежни оштетувања мора да се спречи непотребната акумулација на амоксицилин, додека клавуланската киселина се одржува на соодветно ниво (видете го делот 4.2).

#### Хепатално оштетување

Кај пациентите со хепатално оштетување треба да се дозира со претпазливост и хепаталната функција треба да се следи во редовни интервали.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедноста на медицинскиот производ**

Неклиничките податоци не покажуваат посебен ризик за луѓето врз основа на студии за фармакологија за безбедност на лекот, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Студиите на токсичност со повторувани дози изведени на кучиња со амоксицилин/клавуланска киселина покажале гастрична иритација и повраќање, и обезбоен јазик.

Студии за канцерогеност со амоксицилин/клавуланска киселина не биле спроведени.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Листа на помошни сунстанции**

лимонска киселина, безводна  
натриум цитрат дихидрат  
натриум бензоат  
Микрокристална целулоза со натриум карбоксиметилцелулоза  
ксантан гума  
колоидален силициум диоксид  
силициум диоксид  
арома на малина  
сахароза  
прочистена вода

### **6.2 Инкомпатибилности**

Не е применливо.



### 6.3 Рок на употреба

4 (четири) години.

Приготвената суспензија е стабилна 7 дена ако се чува во фрижидер ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ )..

### 6.4 Начин на чување

Прашокот за приготвување на пероралната суспензија треба да се чува на температура под  $25^{\circ}\text{C}$ , во оригиналното пакување.

Приготвената суспензија е стабилна 7 дена ако се чува во фрижидер ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ )..

### 6.5 Изглед и содржина на пакувањето

Кутијата содржи едно стаклено шише со 17,5 g прашок за приготвување на 70 ml суспензија, одмерна лажичка и упатство за пациентот.

### 6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек и при употреба на лекот

Нема посебни барања.

Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

#### *Приготвување на суспензијата*

Пероралната суспензија Ко-Алмацин треба да ја приготви фармацевт непосредно пред употребата. Шишенцето со прашокот треба најпрво да се протресе. Треба да се одмерат 58 ml прочистена вода. Во шишето со прашок се додава околу половина од одмерената вода, добро се протресува и се оставете да стои околу 5 минути. Потоа се додава преостанатото количество вода и повторно се промешува. Приготвената суспензија треба да ја достигне стрелката којашто е означена на етикетата.

Приготвената перорална суспензија е хомогена, белокремава суспензија со мирис на малина

Пред секоја употреба шишенцето со суспензија треба добро да се протресе!

Приготвената суспензија се дозира со специјална градуирана лажичка.

## 7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје  
бул. Александар Македонски 12  
1 000 Скопје, Република Македонија  
тел. +389 2 310 40 00  
[www.alkaloid.com.mk](http://www.alkaloid.com.mk)



## 8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ОД \_\_\_\_\_

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА / ОБНОВАТА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2018 г.

2018.12.18

