

ПРЕДЛОГ ТЕКСТ НА

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ

PANKLAV® 2X

amoxicillin/clavulanic acid

Филм-обложени таблети, 875 mg/125 mg

1.0 ИМЕ НА ЛЕКОТ

PANKLAV® 2X филм-обложени таблети, 875 mg/125 mg

2.0 КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи:

Амоксицилин 875 mg (во форма на амоксицилин, трихидрат)

Клавуланска киселина 125 mg (во форма на калиум-клавуланат, разблажен)

За целосната листа на ексципиенси видете дел 6.1

3.0 ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Panklav® 2X филм-обложените таблети се овални, бели до скоро бели, биконвексни филм-обложени таблети, со раделна линија од еднат страна, на преломот со жолтеникава боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Panklav® 2X е индициран за третман на следниве инфекции кај возрасни и деца (видете дел 4.2, 4.4, 5.1):

- Акутен бактериски синуситис (адекватно дијагностициран);
- Акутен отитис медиа;
- Акутна егзацербација на хроничен бронхитис (адекватно дијагностицирана);
- Вонболничка пневмонија;
- Циститис;
- Пиелонефритис;



- Инфекции на кожа и меки ткива, особено целулитис, каснување од животното, тежок дентален абцес со целулитис кој се шири;
- Инфекции на коски и зглобови, особено остеомиелитис.

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 Panklav® 2X 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.

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

За возрасни и деца со телесна тежина ≥ 40 kg, оваа формулација на Panklav 2X (7:1) обезбедува дневна доза од 1750 mg амоксицилин/250 mg клавуланска киселина кога е дозирано два пати на ден, односно 2625 mg амоксицилин/375 mg клавуланска киселина со дозирање три пати на ден, кога е дозирано како што се препорачува подолу.

За деца со телесна тежина ≤ 40 kg, оваа формулација на Panklav 2X обезбедува максимална дневна доза од 1000-2800 mg амоксицилин/143-400 mg клавуланска киселина, кога е администрирано како што е препорачано подолу.

Доколку се смета дека е неопходно повисока доза на амоксицилин, се препорачува да се одбере алтернативна формулација на комбинација на амоксицилин и клавулонска киселина, како би се избегнала непотребната употреба на високи дневни дози на клавуланска киселина (видете дел 4.4 и 5.1).

Времетраењето на терапијата треба да се одреди према одговорот на пациентот на терапијата. Некои инфекции (на пр. остеомиелитис) имаат потреба од подолг третман. Третманот не треба да трае подолго од 14 дена без предходно повторена клиничка процена (видете дел 4.4 кој се однесува на пролонгирана терапија).

Возрасни лица и деца со телесна тежина ≥ 40 kg

Препорачани дози:



- стандардни дози: (за сите индикации) 875 mg/125 mg два пати на ден;
- повисоки дози-(особено за инфекции како отитис медиа, синуситис, инфекции на долен респираторен тракт и инфекции на уринарен тракт); 875/125 три пати на ден.

Деца со телесна тежина ≤ 40 kg

За деца со телесна тежина помала од 40 kg достапни се други формулации на лекот.

Препорачани дози:

- 25mg/3.6mg/kg/ден до 45mg/6.4mg/kg/ден поделени во две дози;
- доза до 70 mg/10mg/kg/ден поделена во две поделени дози може да се земе во предвид за некои инфекции (како што е отитис медиа, синуситис и инфекции на долен респираторен тракт).

Бидејќи филм-обложените таблети не се предвидени за делење на половина, деца со тежина помала од 25 kg не смеат да бидат третирани со Panklav® 2X филм-обложените таблети.

Во наведената табела се прикажани остварените дози (mg/kg телесна тежина) кај деца со телесна тежина од 25 kg до 40 kg по администрација на една 875 mg/125 mg филм-обложена таблета.

Телесна тежина [kg]	40	35	30	25	Препорачан а поединечна доза [mg/kg телесна тежина] (види погоре)
Амоксицилин[mg/kg телесна тежина] по единствена доза (1 филм-обложена таблета)	21.9	25.0	29.2	35.0	12.5 – 22.5 (до 35)
Клавуланска киселина [mg/kg телесна тежина] по единечна доза (1 филм-обложена таблета)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.8 – 3.2 (до 5)

Деца со телесна тежина помалку од 25 kg треба да бидат третирани со други формулации на комбинација на амоксицилин и клавулонска киселина.

Не се достапни клинички податоци за примена на комбинацијата на амоксицилин и клавуланска киселина во формулации 7:1, во дози повисоки од 45 mg/6.4 mg на kg телесна тежина на ден кај деца под 2 години.

Не постојат клинички податоци за примена на комбинацијата на амоксицилин и клавуланска киселина во формулации 7:1, кај деца под 2 месечна возраст. Поради тоа, препораките за дозирање кај оваа возрасна популација не може да се дадат.

Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата.

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 30ml/min, користење на комбинации на амоксицилин и клавуланска киселина со однос на амоксицилин према клавуланска киселина од 7:1 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 дел 4.3 и 4.4).

Начин на администрација

Panklav®2X е наменет за перорална употреба.

Подобро е лекот да се администрира на почетокот од оброкот за да се минимизираат потенцијалните гастроинтестинална неподносливост и да се оптимизира апсорбцијата на амоксицилин/клавуланска киселина.

Лекот Panklav®2X може да се користи и за продолжување на терапијата започнатата со парентерални формулации на амоксицилин и клавуланска киселина наменети за интравенска употреба кои се достапни на пазарот.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активните супстанции, на било кој пеницилин или 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).

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 атопична 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.

Оваа формулација на Panklav® 2X не е погодна да се користи кога постои висок ризик можните патогени да се резистентни на бета лактамски антибиотици, со механизам кој не е посредувани од бета-лактамаза осетливи на инхибиција на клавуланската киселина. Оваа формулација не треба да се користи за третмен на пеницилин резистентни *S. pneumoniae*.

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 намножување на неосетливи микроорганизми.

При започнување на третманот, појавата на генерализиран еритем со пустули, пропратен со температура (треска), може да биде симптом на акутен генерализиран пустилозан егзантема (AGEP) (видете дел 4.8). Појава на наведената реакција налага прекин на употребат на комбинацијата амоксицилин/клавуланска киселина и во тој случај е контраиндицирана последователна аминистрација на амоксицилин.

Амоксицилин/клавуланската киселина треба да се користи со претпазливост кај пациенти кај кои постои доказ за хепатално нарушување (видете дел.4.2, 4.3 и 4.8).

Хепатални несакани ефекти се забележани преобладајќи 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 несакани 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 предизвикаат 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 треба 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 Panklav® 2X и да се консултира доктор за да се иницира соодветна терапија. Антиперисталтична терапија е контраиндицирана во вакви ситуации.

Периодична проценка на функциите на органските системи, вклучувајќи ја реналната, хепаталната и хематопоезката функција е препорачливо за време на пролонгирана терапија.

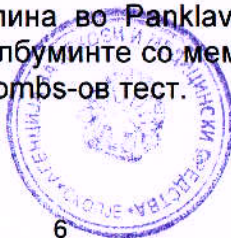
Продолжување на протромбинското време е пријавено ретко кај пациенти кои примаат амоксицилин/клавуланска киселина. Соодветно мониторирање треба да се спроведе кога истовремено се препишуваат антикоагуланси. Може да биде неопходно прилагодување на дозите на пероралните антикоагуланси за одржување на посакуваното ниво на коагулација (видете дел 4.5 и 4.8).

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

Кај пациенти со намалено излучување на урина, многу ретко е забележана кристалурија, преобладајќи 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 глукоза во урината, бидејќи може да се јават лажно позитивни резултати со не-ензимски методи.

Присуството на клавуланска киселина во Panklav® 2X може да предизвика неспецифично врзување на IgG и албумините со 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 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 Asperillus 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 антикоагуланти

Пероралните антикоагуланти 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 антикоагуланти (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 Употреба за време на 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 на лекот е неопходна.

Лактација

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.

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.

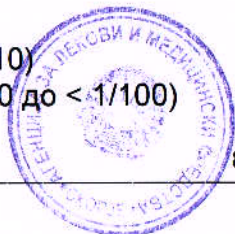
Во понатамошниот текст се наведени несаканите дејства на комбинацијата амоксицилин/клавуланска киселина добиени на основа на клинички испитувања и постмаркетиншко следење, класифицирани према MedDRA System Organ Class.

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

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

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



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

Многу ретки ($< 1/10.000$)

Непознато (не може да се процени од расположливите податоци)

Инфекции и инфестации	
Мукокутана кандидијаза	Чести
Доминантен раст на не-чувствителни организми	Непознато
Нарушувања во крвта и лимфниот систем	
Реверзибилна леукопенија (вклучувајќи неутропенија)	Ретки
Тромбоцитопенија	Ретки
Реверзибилна агранулоцитоза	Непознато
Хемолитичка анемија	Непознато
Продолжено време на крварење и протромбинско време ¹	Непознато
Имунолошки нарушувања¹⁰	
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
Асептичен менингитис	Непознато
Гастроинтестинални нарушувања	
Дијареа	Многу често
Гадење ³	Често
Повраќање	Често
Индигестија	Помалку често
Колитис асоциран со антибиотици ⁴	Непознато
Црн влакнест јазик	Непознато
Хепатобилијарни нарушувања	
Зголемени вредност на AST и/или ALT ⁵	Помалку често
Хепатитис ⁶	Непознато
Холестатска жолтица ⁶	Непознато
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво⁷	
Кожен раш	Помалку често
Пруритус	Помалку често
Уртикарија	Помалку често
Еритема мултиформе	Ретко
Stevens-Johnson syndrom	Непознато
Токсично епидермална некролиза	Непознато
Булозен ексфолиативен дерматитис	Непознато
Акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (AGEP) ⁹	Непознато
Ренални и уринарни нарушувања	
Интерстицијален нефритис	Непознато
Кристалурија ⁸	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 Panklav 2X на почетокот од оброкот.

⁴ Вклучувајќи псевдомембранозен колитис и хеморагичен колитис (видете дел 4.4)

⁵ Умерен пад на 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 цефалоспорини (видете дел 4.4)

⁷ Ако се појават реакции на хиперсензитивен дерматитис, третманот треба да се прекине (видете дел 4.4).

⁸ Видете дел 4.9

⁹ Видете дел 4.3

¹⁰ Видете дел 4.4

Пријавување на несаканите дејства

Пријавувањето на сомневање на несакано дејство после добивањето на дозволата за лекот е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот ризик/корист од лекот. Здравствените работници треба да го пријават секое сомневање за несакано дејство на овој лек до Националното Центар за фармаковигиланца на Р. Македонија и Агенцијата за лекови и медицински средства на Р. Македонија.

4.8 Предозирање

Симптоми и знаци на предозирање

Можна е манифестација на гастроинтестинални симптоми и нареушување 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

ATC 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, PBP) во биосинтетскиот пат на бактерискиот пептидогликан, кој е интегрално структурна компонента на бактерискиот клеточен ѕид. Инхибиција на синтезата на пептидогликани води до ослабување на клеточниот ѕид, што вообичаено води до лиза или смрт на клетката.

Амоксицилин 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:

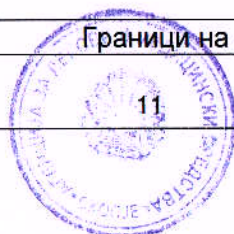
- Инактивација од страна на бета-лактамазите кои сами по себе не се инаktivирани од страна на клавуланската киселина, вклучувајќи класа В, С и D.
- Оштетување на PBP (протеин врзувачки протеини), со редуцирање на афинитетот на антибактерискиот лек за целните структури.

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

Граници на осетливост

MIC границите на осетливост за амоксицилин/клавуланска киселина се истите како и на Европскиот комитет за тествање на антимикробната осетливост (EUCAST).

Организам	Граници на осетливост ($\mu g/ml$)
-----------	--------------------------------------



	Осетливост	Интермедиарност	Резистентност
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	>2
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 осетливост кои не зависат од врстата ¹	≤2	4-8	>8

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

⁵ 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. Ноепходно 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.

Често осетливи организми

Аеробно Грам-позитивни микроорганизми

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (метицилин -осетливи)⁵

Коагулаза негативни стафилококи (метицилин-осетливи)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes и други бета-хемолитички *streptococci*

Streptococcus viridans група

Аеробно Грам-негативни микроорганизми

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Анаеробни микроорганизми



<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella spp.</i>
Видови за кои стекнатата резистентност може да претставува проблем
<u>Аеробно Грам-позитивни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecium</i> §
<u>Аеробно Грам-негативни микроорганизми</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Природно резистентни организми
<u>Аеробно грам-негативни микроорганизми</u> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Останати микроорганизми</u> <i>Clamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydomphila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Природна интермедијарно осетливи во одсуство на стекнат механизам на резистентност. [£] Сите метицилин резистентни стафилококи се резистентни на амоксицилин/клавуланска киселина. ¹ Инфекција со бактеријата <i>Streptococcus pneumoniae</i> која е резистентни на пеницилин не треба да биде третирана со оваа формулација на амоксицилин/клавуланска киселина (видете дел 4.2 и 4.4). 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 физиолошко рН. Двете компоненти брзо и добро се апсорбираат по перорална администрација. Апсорпцијата на амоксицилин/клавуланска киселина се оптимизира кога се зема на почетокот на оброкот. 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.

Фармакокинетските резултати од студијата во која амоксицилин/клавуланската киселина (875 mg/125 mg таблети дадени дват пати на ден) биле администрирани на гладно кај групи на здрави доброволци се прикажани подолу.

Средни ($\pm$ SD) фармакокинетски параметри					
Администрирана активна супстанца	Доза (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max}^* (h)	AUC _(0-24h) (μ g.h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
Амоксицилин					
AMX/CA 875mg/125mg	875	11.64 $\pm$ 2.78	1.50 (1.0-2.5)	53.52 $\pm$ 12.31	1.19 $\pm$ 0.21
Клавуланска киселина					
AMX/CA 875mg/125mg	125	2.18 $\pm$ 0.99	1.25 (1.0-2.0)	10.16 $\pm$ 3.04	0.96 $\pm$ 0.12
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.

На 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 бубрезите, 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 250mg/125mg или 500mg/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 дисколорација на јазикот.

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

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенти

Целулоза, микрокристална
Натриум-скробгликолат (тип А)
Магнезиум стеарат
Силициум диоксид, колоиден, безводен
Бутилхидроксианизол
Хипромелоза (15сР)
Титан диоксид (Е171)
Пропиленгликол
Талк

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

2 години од датумот на производство.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C, во оригиналното пакување, заради заштита од светлина и влага.

Лекот се чува на места подалеку од дофат и поглед на деца!!



6.5 Природа и содржина на пакувањето

Тегла од темно стакло (тип III), затворена со пластичен затворац со десикант (силика гел).

Теглата содржи 10 или 14 филм-обложени таблети.

Надворешното пакување е сложива картонска кутија во која се наоѓа една тегла и упатство за употреба на лекот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Неупотребениот лек се уништува према важечките прописи.

7.0 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

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

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

9.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Мај, 2017

