

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

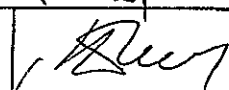
### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Amoksiklav @2 x**  
**AMOXYCILLIN/ CLAVULANIC ACID**

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
 разрешение за употреба № 4-3749/18.06.03

606/10.04.01



### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Състав за едно шише:		140 ml	70 ml	35 ml
Amoxicillin/in the form of trihydrate/	Ph.Eur	11.200 g	5.600 g	2.800 g
Clavulanic acid/ in the form of potassium salt/	BP/Ph.Eur.	1.596 g	0.798 g	0.399 g
-----	---	-----	-----	-----
Anhydrous citric acid	Ph.Eur	75.446 mg	37.723 mg	18.861 mg
Sodium citrate anhydrous	Ph.Eur	233.380 mg	116.690 mg	58.345 mg
Microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium	NF	786.800 mg	393.400 mg	196.700 mg
Xanthan gum	Ph.Eur	280.000 mg	140.000 mg	70.000 mg
Colloidal anhydrous silica	Ph.Eur	466.666 mg	233.333 mg	116.666 mg
Silicon dioxide	NF	6.066 g	3.033 g	1.516 g
Aroma wild cherry	Lek	112.000 mg	56.000 mg	28.000 mg
Aroma lemon	Lek	112.000 mg	56.000 mg	28.000 mg
Saccharin sodium	Ph.Eur	154.000 mg	77.000 mg	38.500 mg
Mannitol	Ph.Eur	ad 35.000 g	ad 17.500 g	ad 8.750 g

Всеки 5 ml от суспензията / 1 мерително деление / съдържат 400 mg amoxicillin под формата на trihydrate и 57 mg clavulanic acid под формата на калиева сол в съотношение 7:1.

### 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

прах за перорална суспензия

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Комбинацията действа срещу пеницилиназе- и не-пеницилиназе-продуциращи Грам-положителни бактерии :

**Грам-положителни аероби** ((*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. bovis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Listeria spp.*, *Enterococcus spp.*),

**Грам-отрицателни аероби** (*H. influenzae*, *Moraxella /Branchamella / catarrhalis*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella* и *Shigella spp.*

**Анаероби:** *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides sp.*, *Actinomyces israeli*.



Прилага се при следните инфекции, причинени от микроорганизми чувствителни към Amoksiklav®:

- инфекции на горните и долните дихателни пътища (остър и обострен бактериален синусит и бронхит, пневмония)
- остро и хронично възпаление на средното ухо
- инфекции на пикочните пътища
- гинекологични инфекции
- гонорея (включително с гонокок, произвеждащ  $\beta$ -лактамази)
- инфекции на кожата и меките тъкани ( също така ухапване от животно или човек)
- инфекции на костите и съединителната тъкан
- мек шанкър
- периодонтит
- лечение на смесени инфекции, причинени от Грам-отрицателни и Грам-положителни микроорганизми и анаероби
- холангит и при постоперативни интраабдоминални усложнения

#### 4.2. Приложение и дозировка

##### Дозировка на пероралната суспензия при деца :

При отит, синусит, инфекции на долните дихателни пътища и други остри инфекции, обичайната доза за деца е 45 mg/kg тегло дневно / основана на компонента амоксицилин / на всеки 12 часа. При умерени инфекции дневната доза е 25 mg/kg тегло на всеки 12 часа.

Приложена е мерителна лъжичка за приемане на пероралната суспензия.

( 1 мерителна лъжичка съдържа 5 ml,  $\frac{3}{4}$  мерителна лъжичка съдържа 3.75 ml,  $\frac{1}{2}$  мерителна лъжичка съдържа 2.5 ml, а  $\frac{1}{4}$  мерителна лъжичка съдържа 1.25ml от суспензията ).

Максималната дневна доза клавуланова киселина / под формата на калиева сол / е 600 mg за възрастни и 10 mg/kg тегло за деца.

Максималната дневна доза амоксицилин е 6 g за възрастни и 45 mg/kg телесно тегло за деца.

При пациенти с остра бъбречна недостатъчност ( креатининов клирънс от 10 до 30 ml/min) дозата трябва да бъде адекватно уточнена или да се увеличи интервала на приемите, при анурия на 48 часа или повече.

#### 4.3. Противопоказания

Amoksiklav® е противопоказан при пациенти с доказана свръхчувствителност към амоксицилин, клавулановата киселина, други пеницилинови антибиотици или към други съставки от лекарството, лимфоцитна левкемия и инфекциозна мононуклеоза.

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

Amoksiklav® да се предписва внимателно на болни с алергия или чернодробно увреждане в анамнезата. Съществува кръстосана свръхчувствителност между пеницилините и цефалоспорините ( при около 7 % от пациентите), заради което Amoksiklav® да се предписва внимателно на болни алергични към цефалоспорини.

Не се предписва на болни с инфекциозна мононуклеоза или хронична лимфоцитна левкемия, тъй като при 95 % от пациентите се появява обрив.



При тежка степен на бъбречно увреждане е необходимо дозата да се коригира в зависимост от степента на увреждане или да се увеличи интервалът между приемите.

По време на лечението болните трябва да приемат достатъчно течности, за да не се стигне до кристалурия.

#### **4.5. Лекарствени взаимодействия**

Едновременното прилагане на Amoksiklav® и метотрексат увеличава токсичността на метотрексата, а в комбинация с алопуринол често се появява обрив.

В отделни случаи лекарството може да причини удължаване на протромбиновото време, заради което е необходимо внимание при едновременното ползване на перорални антикоагуланти.

Не се препоръчва същевременното ползване на дисулфирам.

Amoksiklav® може да се комбинира с хинолонови антимикробни средства.

Не се препоръчва комбинирането с други беталактамазни антибиотици (пенеми, цефалоспорици, монобактами) или бактериостатични антибиотици като макролиди или тетрациклини, които намаляват ефективността на Amoksiklav®.

Комбинацията с рифампицин действа антагонистично.

Амоксицилин може да намали ефекта на оралните контрацептивни средства.

#### **4.5.1. Влияние върху резултатите от лабораторни тестове**

Фалшива положителна реакция за глюкоза в урината дава Amoksiklav® с Бенедиктовия реагент (Benedict's reagent). Възможно е фалшиво позитивиране на теста на Кумбс (Coombs test). За определянето на глюкоза се препоръчва глюкозооксидазен тест.

#### **4.6. Употреба по време на бременност и кърмене**

Няма данни за тератогенни ефекти върху плода. Безопасността от ползване по време на бременност и кърмене не е доказана. Амоксицилин и клавуланова киселина се излъчват в майчиното мляко в минимални количества.

FDA класифицира комбинацията амоксицилин и клавуланова киселина в рисковата група Б.

Amoksiklav® може да се употребява по време на кърмене и бременност само по предписание на лекар, ако ползата за майката оправдава риска за детето.

Има данни за ползване на комбинацията амоксицилин и клавуланова киселина по време на бременност без вреда за плода.

#### **4.7. Влияние върху психофизическите способности**

Няма данни, че лекарството влияе върху психофизическите способности при управление на моторно превозно средство или други машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции обикновено са леки и преходни. Могат да се появят стомашно-чревни смущения (гадене, повръщане, диария, загуба на апетит). Тъй като храната не влияе на абсорбцията, нежеланите лекарствени реакции се намаляват, когато лекарството се взема по време на хранене.

По време на лечението може да се развие бактериална резистентност или суперинфекция, причинена от устойчиви микроорганизми. Може да се появи стоматит, вагинит или псевдомембранозен колит с тежка диария. В този случай



лечението се прекъсва. Могат да се появят и реакции на свръхчувствителност (сърбеж, макулопапуларен обрив, обрив, ангионевротичен едем, бронхоспазъм). Извънредно рядко се появява анафилактичен шок като най-сериозна компликация при перорално приложение.

Вредните странични действия при черен дроб се виждат от увеличената стойност на алкална фосфатаза, трансферази и билирубин. Нарушението на чернодробната функция може да е под форма на хепатит или холестазна жълтеница, които обикновено са обратими.

Като нежелана лекарствена реакция се споменава и интерстициален нефрит.

При промяна на кръвната картина могат да се появят левкопения, тромбоцитопения и еозинофилия обикновено като обратими реакции.

#### 4.9. Предозиране

Интоксикация с Amoksiklav® е много малко вероятна. При болни с нормална бъбречна функция и достатъчна хидратация не се стига до токсични явления. При болни с увредена бъбречна функция взимането на големи дози може да причини стомашно-чревни смущения като болки в стомаха, повръщане и диария. Могат да се появят и възбуда, безсъние, замаяност, в по-тежък случаи и гърчове. Лечението е симптоматично.

В случай, когато от взимането на лекарството още не са изминали 4 часа, се предизвиква повръщане или промивка на стомаха.

При необходимост амоксицилин се отстранява от организма с хемодиализа.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1. Фармакодинамични свойства на продукта

Многобройни Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми развива резистентност към амоксицилина. Прибавянето на клавуланова киселина към амоксицилина отново го прави ефективен и за бактерии, устойчиви към него тъй като излъчват  $\beta$ -лактамази.

Клавулановата киселина е ефективен блокер за:

- стафилококови  $\beta$ -лактамази
- хромозомни  $\beta$ -лактамази, произведени от Грам-положителните или Грам-отрицателните микроорганизми като *S. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Branchamella catarrhalis*, *Bacteroides fragilis*
- $\beta$ -лактамази, които излъчват бактерии с помощта на TEM-плазмиди. Тези плазмиди се срещат често при *Eterobacter spp.* и също така между щамовите на *H. influenzae* и *N. gonorrhoeae*.

Клавулановата киселина не е блокер за I  $\beta$ -лактамази (Richmond and Sykes).

Към тази комбинация са чувствителни и щамове на *S. aureus* и *S. epidermidis* излъчващи  $\beta$ -лактамаза. Към нея не са чувствителни MRSA и MRSE. Клавулановата киселина обаче блокира  $\beta$ -лактамазите, произведени от *Bacteroides spp.* въпреки че си приличат с I  $\beta$ -лактамазите. Действа добре и на останалите анаероби: *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus* и *Peptostreptococcus sp.*

Клавулановата киселина дава възможност амоксицилин да действа ефективно върху Грам-отрицателни бактерии, излъчващи  $\beta$ -лактамази: *E. coli*, *Prateis mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* и *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *B. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *Campylobacter* и *Aeromonas sp.*



Амоксицилин има бактерицидно действие. Новите данни показват, че пеницилините блокират последния стадий от изграждане на клетъчната стена на бактерията, блокирайки транспептидазите, ензимите, които съдействат за синтеза на пептидогликана, важна съставка от бактериалната стена. Бактерии синтезират четири вида протеини, които се свързват с пеницилините. (РВР) Пеницилиновите антибиотици блокират действието на една или повече транспептидази. Синтезата на несъответстващия пептидогликан е причина за дефекта в клетъчната стена, която става нестабилна за осмоза и в следствие довежда до унищожаване на бактериалната клетка. Пеницилините вероятно помагат за унищожаване на бактериалната стена като блокират инхибитора на муреинхидролаза, ензим свързан с клетъчното разделяне. Ако ензимът не се блокира, може да разруши структурната цялост на бактериалната клетка.

Клавулановата киселина се свързва с многобройни вътреклетъчни и извънклетъчни  $\beta$ -лактамази. Първоначално с тях образува обратим комплекс, след което създава ковалентна връзка, която необратимо деактивира  $\beta$ -лактамазите и клавулановата киселина.

## 5.2. Фармакокинетични свойства на лекарството

### Абсорбция

Комбинацията амоксицилин, клавуланова киселина не влияе върху абсорбцията или фармакокинетиката на амоксицилина както и на клавулановата киселина. Добре проникват в жлъчката, където концентрацията им е 10-пъти по-висока отколкото в серума.

Амоксицилин не прониква добре в гръбначно-мозъчна течност, освен когато менингите са възпалени. Амоксицилин добре преминава плацентарната бариера. В умбиликалната и в амниотичната течност се откриват приблизително 50 % от майчината серумна концентрация. В майчиното мляко прониква минимално.

Клавулановата киселина добре прониква в тъкани и течности, освен в гръбначномозъчната течност даже и когато менингите са възпалени. Както амоксицилин и клавулановата киселина преминава добре плацентарната бариера и постига в умбиликалната кръв и амниотичната течност 50 % от майчината серумна концентрация. В майчиното мляко клавулановата киселина почти не се излъчва.

Амоксицилин е стабилен в стомашната киселина, така че цялата доза достига до тънките черва; Стомашно-чревният тракт абсорбира около 90 % от дозировката. Присъствието на храна не влияе върху абсорбцията на амоксицилина.

Най-висока серумна концентрация на амоксицилина и клавуланова киселина се постига един час след пероралното приложение. При клинично здрави доброволци, на които им беше приложена доза от 500 mg амоксицилин, се достигат стойности 10 mcg/ml. При увеличение на дозировката се постига и по-високи серумни концентрации.

Плазменият полуживот на амоксицилина при здравите доброволци е от 60 до 90 минути. Минимална серумна концентрация на амоксицилина се поддържа 8 часа след пероралното приложение. При болни със силно увредени бъбреци плазменият полуживот се удължава до 7 часа. Амоксицилин не се акумулира в тялото.

Абсорбцията на клавулановата киселина в стомашно-чревния тракт е 90%. Но са възможни големи индивидуални отклонения (от 31,4 до 89,8%). Средните максимални серумни концентрации са зависими от дозировката и се достигат 40 до 120 минути след приложението.



MIC над 1,0 mcg/ml, необходима за бактерии чувствителни към комбинацията, се получава в серума независимо дали Amoksiklav® се прилага на 8 или 12 часов интервал.

Храна, мляко, ранитидин и антиацидни препарати не влияят върху абсорбцията на амоксицилина или клавулановата киселина.

Едновременното прилагане на циметидин увеличава максималната концентрация, както на амоксицилина така и клавуланова киселина.

### **Разпределение**

Обемът на разпределение на амоксицилина е 0,3 l/kg телесно тегло.

15 до 25 % амоксицилин се свързва със серумни протеини.

Амоксицилин добре прониква в тъканите и телесните течности. В тъканните течности постига най-висока концентрация 1 час след постигане на най-високо ниво в серума. Терапевтични концентрации са открити в белите дробове, бъбреците, лимфните жлези, матката, яйчниците и периназалните мукозни мембрани.

Добре прониква в секретите на средното ухо и периназалните синуси.

Концентрацията на амоксицилина е по-висока в гнойната секреция на дихателните пътища отколкото в мукозната секреция. Може да се намери и в плевралната и перитонеалната течност, слонката и сълзите.

### **Излъчване**

Амоксицилин приложен перорално сам или в комбинация с клавуланова киселина се излъчва почти непроменен чрез бъбреците в урината. 60 до 80 % от активната форма на амоксицилина се излъчва в урината 6 часа след приложението му.

Клавулановата киселина се излъчва чрез бъбреците в урината. Приблизително 20 до 60 % от клавулановата киселина се излъчва непроменена в урината 6 часа след приложението.

Клавулановата киселина се излъчва чрез филтриране в бъбречните гломерули, а амоксицилин предимно чрез тубуларна секреция. Клавулановата киселина частично се излъчва и чрез стомашно-чревния тракт, 1 % чрез жлъчката и с издишания въздух.

Бъбречната недостатъчност влияе на фармакокинетиката на амоксицилина, както и на клавулановата киселина. При увреждане на бъбречната функция е необходимо да се коригира дозата съответно с тежестта на увреждането.

Тъй като амоксицилин и клавуланова киселина се излъчват с хемодиализа, след свършване на диализата е необходима корекция на дозата.

Фармакокинетиката на комбинация амоксицилин и клавуланова киселина е същата, както при децата, така и при възрастните.

### **Метаболизъм**

10 до 20 % амоксицилин се метаболизира. Беталактамният пръстен се хидролизира в пеницилоична киселина, която се излъчва в урината.

Голяма част от клавулановата киселина се метаболизира (приблизително 50 %) в организма, беталактамният пръстен се хидролизира, следва декарбоксилация.

Главен метаболит е 1-амино-4-хидроксибутан-2.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Проведени били изследвания с мишки и плъхове, във връзка с репродукцията с дози до 10 пъти човешката доза и се установило, че няма доказателства за



намаляване на фертилността или увреждания върху фетуса. Съществуват обаче, недостатъчни и не добре контролирани изследвания върху бременни жени. Тъй като изследванията върху репродуктивността при животните не винаги предсказват отговора при човека, това лекарство трябва да се използва по време на бременност само ако е ясно индицирано.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ЧАСТ

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества :

Anhydrous citric acid	Ph.Eur	75.446 mg	37.723 mg	18.861 mg
Sodium citrate anhydrous	Ph.Eur	233.380 mg	116.690 mg	58.345 mg
Microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium	NF	786.800 mg	393.400 mg	196.700 mg
Xanthan gum	Ph.Eur	280.000 mg	140.000 mg	70.000 mg
Colloidal anhydrous silica	Ph.Eur	466.666 mg	233.333 mg	116.666 mg
Silicon dioxide	NF	6.066 g	3.033 g	1.516 g
Aroma wild cherry	Lek	112.000 mg	56.000 mg	28.000 mg
Aroma lemon	Lek	112.000 mg	56.000 mg	28.000 mg
Saccharin sodium	Ph.Eur	154.000 mg	77.000 mg	38.500 mg
Mannitol	Ph.Eur	ad 35.000 g	ad 17.500 g	ad 8.750 g

### 6.2. Несъвместимости

Няма данни

### 6.3. Срок на годност: 2 години

Лекарството не трябва да се употребява след изтичане срока на годност, означен върху опаковката.

### 6.4. Условия на съхранение на лекарственото средство

Да се съхранява при температура до 25 ° C на сухо място.

Готовата суспензия да се съхранява в хладилник до 7 дни.

След употреба бутилката да се затвори добре.

*Да се съхранява на места недостъпни за деца!*

### 6.5. Опаковка

Бутилка със сух прах за приготвяне на 100 ml суспензия.

## 7. НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА И ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

LEK, Pharmaceutical and Chemical Company d.d.

Verovskova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia

## 8. СТРАНИ, В КОИТО ЛЕКАРСТВОТО Е РЕГИСТРИРАНО

СТРАНА	ДАТА НА РЕГИСТР.	РЕГ. НОМЕР
Босна и Херцеговина	12.06.2000	05-37-2767/00
Бразилия	Ноември 1999	
Еквадор	25.06.1999	22.752-05-99



Гана	18.04.2000	
Казахстан	04.02.2000	RK-M-5-№004053
Латвия	14.04.1999	99-0265
Литва	08.04.1999	99/6375/3
Македония	19.11.1999	Br.09-1704/99
Словения	04.01.1999	512/B-416/98
Узбекистан	25.05.1999	P-250-95 №15799
Югославия	06.03.2000	03-5977/99
Чили	10.12.1999	B-0578/99

**9. ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ :**

Словения – 28.04.1997 г.- 512 /B – 406/97

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

септември 1998г.

