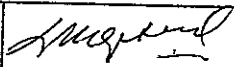


# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към Разрешение за употреба № 11-5913/11-5914	
623/25.06.2002	

## 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amoksiklav® суспензия 156,25 mg/5 ml

Amoksiklav® суспензия форте 312,5 mg/5 ml

INN : AMOXICILLIN ( as trihydrate ) / CLAVULANIC ACID ( as potassium clavulanate )

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 ml перорална суспензия ( 1 лъжичка ) съдържа 125 mg амоксицилин под формата на трихидрат и 31,25 mg клавуланова киселина под формата на калиева сол – съотношението е 4 : 1.

помощни вещества: sodium citrate, sodium benzoate, microcrystalline cellulose, saccharin sodium, mannitol.

5 ml перорална суспензия форте ( 1 лъжичка ) съдържа 250 mg амоксицилин под формата на трихидрат и 62,5 mg клавуланова киселина под формата на калиева сол – съотношението е 4:1.

помощни вещества: sodium citrate, sodium benzoate, microcrystalline cellulose, saccharin sodium, mannitol.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

прах за перорална суспензия

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Amoksiklav® е комбинация от амоксицилин (бактерициден пеницилинов антибиотик с широк спектър на действие) и клавуланова киселина, (необратим инхибитор на  $\beta$ -лактамази), която създава с ензима стабилни, неактивни комплекси и така предотвратява разграждането на амоксицилина. Самият амоксицилин е податлив за разграждане от  $\beta$ -лактамазите, затова той не действа върху бактерии, излъчващи тези ензими. Клавулановата киселина придава на Amoksiklav® по-широк спектър на действие.

Amoksiklav® действа на микроорганизми чувствителни към амоксицилина, както и на бактерии излъчващи  $\beta$ -лактамази включително:

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

**Грам-отрицателни аероби** (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Proteus* sp., *Klebsiella* sp., *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Pasteurella multocida*),

**анаероби** (*Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Clostridium* sp., *Bacteroides* sp., *Actinomyces israelii*).

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

- инфекции на горните и долните дихателни пътища (остър и бактериално обострен синусит, остър и бактериално обострен 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. Дозировка и начин на употреба

**Възрастни и деца с телесно тегло 40 kg и повече:**

Точната детска доза се определя на kg телесно тегло.

**Новородени бебета до 3 месеца:**

30 mg/kg телесно тегло (изчислено за амоксицилин) разделено на 2 равни дози.

**Деца от 3 месеца и деца до 40 kg телесно тегло:**

	лека инфекция		тежка инфекция	
Дневна доза	25 mg/kg	20 mg/kg	45 mg/kg	40 mg/kg
Интервал между дозите	12 h	8 h	12 h	8 h

За дозиране на суспензия и суспензия форте е приложена мерителна лъжичка (1 лъжичка е 5 ml,  $\frac{3}{4}$  лъжичка е 3,75 ml,  $\frac{1}{2}$  лъжичка е 2,5 ml).

Максималната дневна доза на амоксицилин за възрастни е 6 g, а за децата 45 mg/kg телесно тегло.

Максималната дневна доза на клавулановата киселина за възрастни е 600 mg, а за децата 10 mg/kg телесно тегло.

При тежка бъбречна недостатъчност ( креатининов клирънс от 10 до 30 ml/min) дозата се намалява или се увеличава интервалът на приемите:

Креатининов клирънс	> 80	80-50	50-10	<10
Интервал между дозите	8 h	8 h	12 h	24 h

#### Указание за приготвяне на суспензията:

Amoksiklav® суспензия: Бутилката със сух прах се разклаща, прибавят се 86 ml вода на две части ( или до белега) и се разклаща добре.

Amoksiklav® суспензия форте: Бутилката със сух прах се разклаща, прибавят се 85 ml вода на две части ( или до белега) и се разклаща добре.

#### 4.3. Противопоказания

Amoksiklav® е противопоказан при пациенти, свръхчувствителни към амоксицилина, клавулановата киселина, други пеницилинови антибиотици или към други съставки от лекарството.

Amoksiklav® е противопоказан при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия.

Amoksiklav® е противопоказан при болни с холестатична жълтеница или нарушение на чернодробната функция след ползването на пеницилини или комбинацията амоксицилин/клавуланова киселина.

#### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Amoksiklav® да се предписва внимателно на болни с алергия или чернодробно увреждане. Съществува кръстосана свръхчувствителност между пеницилините.



и цефалоспориите ( при около 7 % от пациентите), заради което Amoksiklav® да се предписва внимателно на болни, алергични към цефалоспориини.

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 и други 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, поради което е необходимо внимание при едновременното ползване на перорални антикоагуланти.

Не се препоръчва същевременното ползване на дисулфирам.

Amoksiklav® може да се комбинира с хинолоните.

Не се препоръчва комбинирането с други бета-лактамни антибиотици (пенени, цефалоспориини, 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 на Amoksiklav® 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 лекаря, 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. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

За нежеланите лекарствени реакции върху черния дроб се съди по увеличената стойност на алкалната фосфатаза, трансферазите и билирубина. Нарушението на чернодробната функция може да е под формата на хепатит или холестатична 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.

Рядко се проявяват епилептиформни припадъци.

#### 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 приемането 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 амоксицилинът се отстранява от организма с хемодиализа.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

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

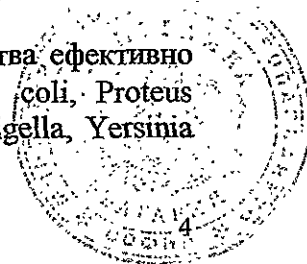
Клавулановата киселина е ефективен блокер за:

- 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*
- TEM-тип плазмидно-медирирани бета-лактамази. Тези плазмиди се срещат често при *Enterobacter spp.* и също така между щамовете 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*, *Proteus 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 изграждането на клетъчната стена на бактериите, блокирайки транспептидазите, ензимите, които съдействат за синтеза на пептидогликана, важна съставка от бактериалната стена. Бактериите 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 впоследствие довежда до унищожаване на бактериалната клетка. Пеницилините вероятно помагат за унищожаване на бактериалната стена като блокират инхибитора на муреинхидролазата, ензим свързан с клетъчното деление. 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

### Абсорбция

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

Амоксицилинът не прониква добре в гръбначно-мозъчната 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 тъканите и течностите, освен в гръбначномозъчната течност, даже и когато менингите са възпалени. Както амоксицилинът, така и клавулановата киселина преминават добре плацентарната бариера и достигат 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 клавулановата киселина се достига един час след перорално 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 достигат и по-високи серумни концентрации.

Плазменият полуживот на амоксицилина при здрави доброволци е от 60 до 90 минути. Минималната серумна концентрация на амоксицилина се поддържа 8 часа след перорално 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 60%, 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.

МПС 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 на клавулановата киселина.

### **Разпределение**

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

15 до 25 % амоксицилина се свързва със серумни протеини.

Амоксицилин добре прониква в тъканите и телесните течности. В тъканните течности се достига най-висока концентрация 1 час след достигане 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 и на клавулановата киселина. При увреждане на бъбречната функция е необходимо да се коригира дозата в зависимост от тежестта на увреждането.

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

Фармакокинетиката на комбинацията 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 пеницилоидна 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 фертилитета 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. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества:**

*суспензия 156,25 mg/5 ml*

Anhydrous citric acid, sodium citrate, sodium benzoate, microcrystalline cellulose, xanthan gum, colloidal silicon dioxide, silicon dioxide, aroma strawberry, saccharin sodium, mannitol.

*суспензия форте 312,5 mg/5 ml*

Anhydrous citric acid, sodium citrate, sodium benzoate, microcrystalline cellulose, xanthan gum, colloidal silicon dioxide, silicon dioxide, aroma wild cherry, saccharin sodium, mannitol.

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

### **6.3. Срок на годност: 2 години**

Лекарството не трябва да се употребява след изтичане срока на годност.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

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

Готовата суспензия да се съхранява в хладилник до 7 дни.

*Да се съхранява на места, недостъпни за деца.*

### **6.5. Данни за опаковката**

Бутилка със сух прах за приготвяне на 100 ml суспензия.

Бутилка със сух прах за приготвяне на 100 ml суспензия форте.

### **6.6. Препоръки при употреба**

Да се разклаща преди употреба

След употреба бутилката да се затвори добре.

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

LEK, Pharmaceutical and Chemical Company d.d.

Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА / ДАТА НА ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО**

## **11. ДАТА НА ( ЧАСТИЧНА ) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

септември 1998г. и

юли 2002 г.

