

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ П-2825 / 18.08.08

Одобрено: 19/17.06.08

### 1. Име на лекарствения продукт

Медоклав 1.2, 1000mg/200mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор

Medoclav 1.2, 1000mg/200mg powder for solution for injection/infusion

### 2. Качествен и количествен състав

Всеки флакон стерилен Medoclav 1.2 прах за инжекционен / инфузионен разтвор съдържа 1000 mg амоксицикин (*amoxicillin*) (като амоксицилин натрий) и 200 mg клавуланова киселина (*clavulanic acid*) (като калиев клавуланат).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Стерилен прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Терапевтични показания

Medoclav 1,2 има широк спектър на действие срещу най-често срещаните бактериални патогени във болничната и обща практика, включително микроорганизми нечувствителни към самостоятелно приложен амоксицилин поради произвеждане на  $\beta$ -лактамаза. По-подробен списък на чувствителните ~~штамов~~ <sup>штамов</sup> посочва в „Фармакодинамични свойства“.



Medoclav 1,2 е показан за краткосрочно лечение на бактериални инфекции, за които се счита, че са причинени от  $\beta$ - лактаза продуциращи микроорганизми, нечувствителни към самостоятелно приложен амоксицилин.

- Инфекции на горните дихателни пътища (включително УНГ инфекции), като отит на средното ухо, синусит и рецидивиращ тонзилит. Често причиняващите ги микроорганизми включват *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*.
- Инфекции на долните дихателни пътища, като лобарна и бронхопневмония и тежки остри екзацербации на хроничен бронхит. Често причиняващите ги микроорганизми включват *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae*.
- Инфекции на кожата и меките тъкани, като тежък дентален абсцес, с разпространяващ се целулит, ухапвания от животни и целулит. Често причиняващите ги микроорганизми включват *Bacteroides sp.*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*.
- Инфекции на костите и ставите: остеомиелит и др., обикновено причинявани от *Staphylococcus aureus*, където може да се наложи по-продължителна терапия.
- Коремни и уро-генитални инфекции, като цистит (особено рецидивиращ или усложнен цистит, с изключение на простатит), уретрит, пиелонефрит, инфекции на женската полова система



интраабдоминален сепсис, вътретазов сепсис, послеродов сепсис и септичен аборт. Често причиняващите ги микроорганизми включват *Enterobacteriaceae* (главно *Escherichia coli*), *Enterococcus sp.* и *Staphylococcus saprophyticus*. Гонорея, причинявана от *Neisseria gonorrhoeae*.

- Профилактика на раневи инфекции, свързани с хирургични процедури особено стомашно-чревни, тазови, сърдечни, бъбречни операции, ставно протезиране, операции на жлъчните пътища, големи оперативни интервенции на глава и шия и след ампутация на крайник по повод инфекция.

Medoclav 1,2 е показан за лечение на инфекции със смесена етиология, при които микроорганизмите са смес от амоксицилин чувствителни и  $\beta$ -лактамаза продуциращи. По такъв начин се избягва необходимостта от добавяне на антибиотик, резистентен на  $\beta$ -лактамаза.

#### **4.2. Дозировка и начин на приложение**

Medoclav 1,2 може да се прилага или като интравенозна инжекция за период от 3-4 минути или като интрермитентна инфузия (вж. точка 6.6). Не е показан за интрамускулно приложение.

Продължителността на лечението трябва да съответства на показанията, но не бива да надвишава четиринадесет дни без клиничен преглед.

Дозировката зависи от възрастта, теглото и бъбречната функция на пациента, както и от тежестта на инфекцията.

#### **Дозировка за лечение на инфекция**



*Възрастни и деца над 12 години:* обикновено 1.2 g три пъти дневно. При по-тежки инфекции, честотата се повишава на четири пъти дневно.

*Деца под 12 години:*

При деца с телесно тегло под 40 kg лекарственият продукт трябва да се дозира според телесното тегло.

*Деца 3 месеца - 12 години:* обикновено 25/5 или 50/5 mg/kg три пъти дневно. При по-тежки инфекции, честотата се повишава на четири пъти дневно.

*Деца 0-3 месеца:* при преждевременно родени и такива родени на термин деца, 30 mg/kg Medoclav 1,2 на всеки 12 часа по време на перинаталния период, като впоследствие честотата се увеличава на 8 часа.

Деца с телесно тегло под 4 kg: 25/5 или 50/5 mg/kg на всеки 12 часа.

Деца с телесно тегло над 4 kg: до 25/5 или 50/5 mg/kg на всеки 8 часа, в зависимост от тежестта на инфекцията.

Всеки 30 mg Medoclav 1,2 доставят 25 mg амоксицилин и 5 mg клавуланова киселина.

#### Дозирание при възрастни за профилактика в хирургията

Обичайната доза е 1.2 g Medoclav, приложен интравенозно като въвеждане в анестезията. Операции с висок риск от инфекции, напр. колоректална операция, могат да изискват три до четири дози с 1.2 g Medoclav за период от 24 часа. Тези дози обикновено се прилагат на 0, 8, 16 (и 24) час. Този режим може да продължи няколко дни, ако процедурата е с значително повишен риск от инфекция.



Ясните клинични симптоми на инфекция при операция налагат, следоперативно, нормален лечебен курс с Medoclav 1,2 интравенозно или перорално.

### Дозиране при бъбречна недостатъчност

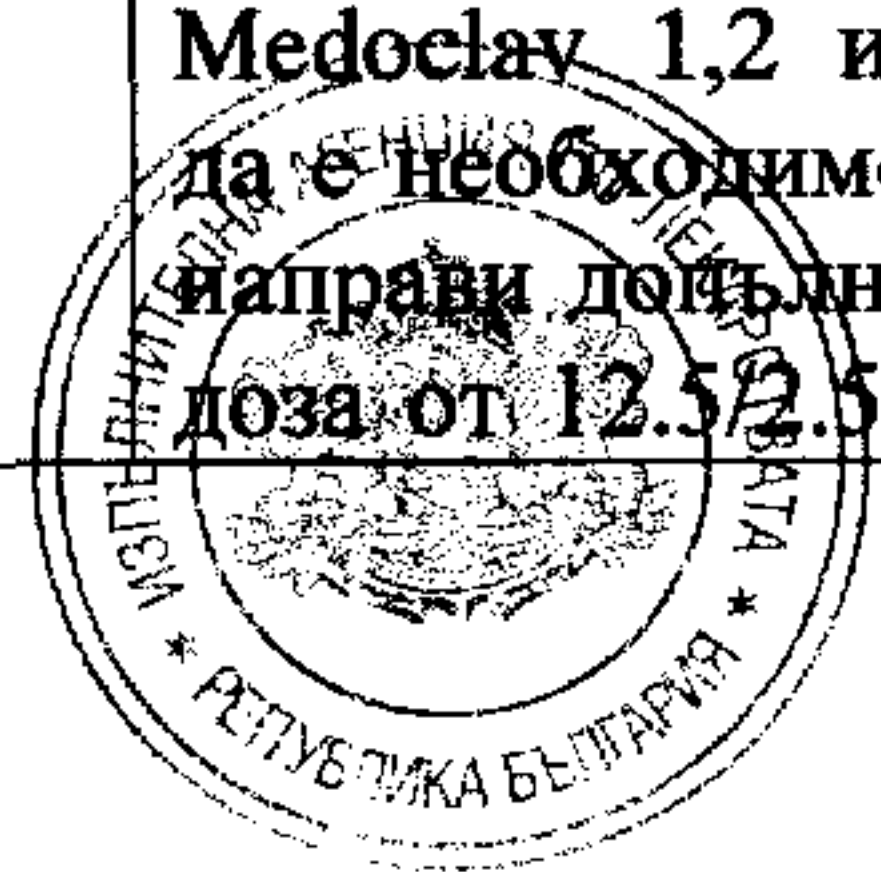
#### Възрастни

Лека недостатъчност (креатининов клирънс >30 ml/min)	Умерена недостатъчност (креатининов клирънс 10-30 ml/min)	Тежка недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min)
Без промяна в дозирането.	1.2 g i.v. в началото, последвано от 600 mg i.v., на 12 часа	1.2 g i.v. в началото, последвано от 600 mg i.v., на 24 часа. Диализата намалява серумната концентрация на Medoclav 1,2 и може да е необходимо да се направи допълнителна доза от 600 mg i.v. по време на диализата и в нейния край.

#### Деца

При деца трябва да се направи подобно намаление на дозата.

Лека недостатъчност (креатининов клирънс >30 ml/min)	Умерена недостатъчност (креатининов клирънс 10-30 ml/min)	Тежка недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min)
Без промяна в дозирането.	25/5 mg/kg, два пъти дневно	25/5 mg/kg, прилагани като еднократна дневна доза. Диализата намалява серумната концентрация на Medoclav 1,2 и може да е необходимо да се направи допълнителна доза от 12.5/2.5 mg/kg



		i.v. по време на диализата и в нейния край.
--	--	---

**Чернодробна недостатъчност:**

Дозирането става с внимание в случай на чернодробна недостатъчност; чернодробната функция трябва периодично да се проследява.

Все още няма достатъчно данни за определяне на пропорьките за дозиране.

**Пациенти в старческа възраст:**

Не е необходима промяна на дозата при условие, че няма бъбречно и чернодробно увреждане.

Всеки флакон от 1.2 g съдържа приблизително 1.0 mmol калий и 2.7 mmol натрий.

**4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към пеницилини или анамнеза за свръхчувствителност към други  $\beta$ -лактами, включително към цефалоспорини.

Анамнеза за свързана с пеницилини жълтеница или нарушена чернодробна функция.

Пациенти, страдащи от инфекциозна мононуклеоза.

**4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

При умерена и тежка бъбречна недостатъчност изисква приспособяване на дозата (вж. точка 4.2).



Изисква се внимание при приложение на пациенти с чернодробна недостатъчност или данни за чернодробна дисфункция. При някои пациенти могат да бъдат наблюдавани промени във функционалните чернодробни тестове, клиничното значение на които е неясно.

Има редки съобщения за холестатична жълтеница, понякога тежка, обикновено обратима, белезите и симптомите на която не се повлияват до няколко седмици след спиране на лечението.

При пациенти с намалено отделяне на урина, предимно при парентерално приложение, много рядко се наблюдава кристалурия. При приложение на по-високи дози амоксицилин, приемът на течности трябва да бъде съобразен, така че да се намали възможността от поява на кристалурия от амоксицилин.

Анафилактоидни реакции, които са сериозни и понякога фатални, се проявяват при пациенти на терапия с пеницилини. Тези реакции са по-вероятни при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилини. Трябва да се има предвид възможността за кръстосана свръхчувствителност при пациенти, за които е известно че са свръхчувствителни към цефалоспорини. При поява на алергична реакция, терапията с Medoclav 1,2 трябва да се преустанови и да се назначи подходящо алтернативно лечение. Сериозните анафилактоидни реакции налагат незабавно спешно лечение с адреналин. Може да се наложи и приложение на кислород, кортикостероиди венозно и проследяване на дихателната функция, включително интубация.

Medoclav 1,2 трябва да се прилага много внимателно при пациенти с астма, инфекциозна мононуклеоза или хронична лимфоидна левкемия, защото съществува висок риск от поява на еритематозни кожни обриви. При пациенти, получаващи амоксицилин еритематозните кожни обриви се свързват с възпаление на жлезите.



Има съобщения за удължаване на времето на кървене и протромбиновото време при някои пациенти на антикоагулантна терапия. При такива пациенти трябва да се вземат предпазни мерки и времето на кървене да бъде проследявано.

Както и при другите антибиотици, така и продължителната употреба на Medoclav 1,2 може да доведе до селектиране на резистентни микроорганизми.

Medoclav 1,2 се понася добре и притежава характерната за пеницилиновата група ниска токсичност. При продължително лечение с този лекарствен продукт се препоръчва периодична оценка на бъбречната, чернодробна и хемопоеична функции.

Ако е необходимо парентерално приложение на високи дози, при пациенти на бедна на сол диета, трябва да се вземе предвид съдържанието на натрий.

Съобщавано е, че амоксицилин преципитира в уретралните катетри след интравенозно приложение на големи дози. Трябва да се прави редовна проверка на проходимостта.

Наличието на клавуланова киселина в Medoclav 1,2 може да предизвика неспецифично свързване на IgG и албумин от мембраните на еритроцитите, довеждащо до фалшиво позитивиране на теста на Coombs.

#### **4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Лекарствени продукти

*Алопуринол (Allopurinol)*: едновременната употреба с амоксицилин може да увеличи възможността за поява на алергични кожни реакции.





*Антикоагуланти:* има съобщения за удължаване на времето на кръвене и протромбиновото време при някои пациенти. Приложението при пациенти на антикоагулантна терапия трябва да става с внимание.

*Орални контрацептиви:* ефикасността на оралните контрацептиви може да бъде намалена по време на терапията с Medoclav 1,2. Пациентите трябва да бъдат предупредени и посъветвани да използват допълнителна нехормонална контрацепция.

*Пробенецид (Probenecid):* Съвместната употреба с Medoclav 1,2 може да доведе до повишаване и удължаване на серумните нива на амоксицилин поради намаляване на бъбречната тубулна секреция на амоксицилин.

*Тетрациклинови антибиотици:* бактерицидното действие на амоксицилин се намалява при съвместна употреба с тетрациклинови антибиотици.

#### Лабораторни тестове:

*Глюкоза в урината:* При лабораторни проби може да се получат фалшиво положителни резултати за доказване на глюкоза в урината, когато се използва като реактив - меден сулфат.

Наличието на клавуланова киселина в Medoclav 1,2 може да предизвика неспецифично свързване на IgG и албумин от мембраните на еритроцитите, довеждащо до фалшиво позитивиране на теста на Coombs.

#### **4.5. Бременност и кърмене**

Въпреки че, изследванията за влияние върху репродуктивната способност извършени с гризачи не показват токсичен ефект, такива проучвания не винаги са показателни при хора. В едно проучване при жени с преждевременна руптура, преди термина на феталната мембрана



е съобщено че профилактичното лечение с амоксицилин/клавуланова киселина може да е свързано с повишен риск от некротичен ентероколит при новородените. Употребата на Medoclav 1,2 по време на бременност трябва да се избягва, особено през първия триместър на бременността, освен в случай че клиничната полза надвишава потенциалния неизвестен риск за плода.

Малки количества амоксицилин се екскретират с кърмата. Поради риск от сенсibiliзация на кърмачето, Medoclav 1,2 трябва да се прилага с внимание по време на кърмене.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са известни ефекти върху способността за шофиране / работа с машини.

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

Съобщените нежелани лекарствени реакции са представени по системи. Използвана е следната конвенция за класифициране на нежеланите реакции: Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $>1/100$  до  $<1/10$ ); нечести ( $>1/1000$  до  $<1/100$ ); редки ( $>1/10000$  до  $<1/1000$ ); много редки ( $<1/10000$ ).

##### *Инфекции и инфестации*

Чести: кожнолигавична кандидоза.

##### *Нарушения на кръвоносната и лимфна системи*

Редки: обратима левкопения (включително неутропения) и тромбоцитопения.



Много редки: обратима агранулоцитоза и хематологична анемия. Удължаване на времето на кървене и протромбиновото време (вж. точка 4.5).

#### *Нарушения на имунната система*

Много редки: подобно на останалите антибиотици, тежки алергични реакции, включително ангионевротичен оток, анафилаксия, синдром, наподобяващ серумна болест, алергичен васкулит.

При появата на реакции на свръхчувствителност, лечението трябва да бъде спряно.

#### *Нарушения на нервната система*

Нечести: замаяност, главоболие.

Много редки: При пациентите с бъбречна недостатъчност или на високи дози могат да се появят гърчове.

#### *Съдови нарушения*

Редки: тромбофлебит на мястото на инжектиране.

#### *Стомашно-чревни нарушения*

Чести: диария.

Нечести: гадене, повръщане, диспепсия.

Много редки: свързан с антибиотика колит (включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит) е по-малко вероятен след парентерално приложение.

#### *Хепато-билиарни нарушения*

Нечести: умерено повишаване на AST/SGOT/ и/или ALT/SPGT/, но значението на тези находки е неизвестно.



Много редки: хепатит и холестатична жълтеница.

Чернодробни събития са съобщавани предимно при мъже и пациенти в старческа възраст и може да са свързани с продължително лечение.

Белезите и симптомите обикновено се появяват по време на или скоро след лечението, но в някои случаи може да се излявят в рамките на няколко седмици след преустановяването му. Те обикновено са обратими. Чернодробните събития могат да са тежки и в изключително редки случаи се съобщава за смъртни случаи. Това главно са били случаи, свързани с тежки съпътстващи заболявания или при едновременно лечение с други лекарствени продукти, за които е известно, че могат да доведат до потенциални чернодробни реакции.

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Нечести: кожен обрив, сърбеж, уртикария

Редки: еритема мултиформе.

Много редки: синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, булозен ексфолиативен дерматит, остра генерализирана екзантематозна пустулоза.

Ако се съобщи за някаква реакция на алергичен дерматит, лечението трябва да се преустанови.

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

Много редки: интерстициален нефрит, кристалурия (вж. точки 4.4 и 4.9).

#### **4.9. Предозиране**

Симптомите на предозиране обикновено са гастроинтестинални нарушения и нарушения на водно-електролитния баланс. Поради



предозиране с амоксицилин също е съобщавана кристалурия, в някои случаи водеща до бъбречна недостатъчност. Няма специфичен антидот. Лечението трябва да е симптоматично и поддържащо, като се обърне особено внимание на отстраняване на нарушенията на водно-електролитния баланс. Амоксицилин може да се отстрани от кръвообращението чрез хемодиализа.

## **5. Фармокологични свойства**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

АТС код: J01CR 02; амоксицилин и ензимни инхибитори

Medoclav 1,2 е комбинация от амоксицилин (като амоксицилин натрий) и клавуланова киселина (като калиев клавуланат).

Амоксицилин е полусинтетичен пеницилин с широк спектър на антибактериална активност срещу голям брой Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми. Той действа чрез подтискане биосинтезата на мукопептида, необходим за изграждане на бактериалната стена. Амоксицилин обаче се разгражда под действието на  $\beta$ -лактамази, поради което микроорганизмите, продуциращи бета-лактамаза са резистентни към него.

Клавуланова киселина е бета-лактам антибиотик, близък по структура с пеницилините, притежаващ способността да инактивира голям брой  $\beta$ -лактамази, които обикновено се произвеждат от микроорганизмите, резистентни към пеницилини и цефалоспорини. Освен това, клавулановата киселина има добра активност срещу клинично значимите плазмидно-медирирани бета-лактамази, на които най-често се



дължи лекарствената резистентност. Клавулановата киселина е по-слабо ефективна срещу хромозомно-медираните тип 1 бета-лактамази.

Комбинацията от amoxicillin и clavulanic acid предпазва amoxicillin от разграждането му от  $\beta$ -лактамазите и ефективно разширява антибактериалния му спектър така, че включва и бактерии, които обикновено са резистентни към amoxicillin и други  $\beta$ -лактамни антибиотици. Ето защо Medoclav 1,2 притежава характерните свойства на широкоспектърен антибиотик и бета-лактамазен инхибитор.

Medoclav 1,2 е бактерициден спрямо голям брой Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии, включително и бета-лактамазапродуциращите бактерии:

#### **Грам-положителни (аероби):**

*Bacillus anthracis*, *Corynebacterium sp.*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Nocardia asteroides*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, коагулаза негативни, *Staphylococcus sp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*.

#### **Грам-положителни (анаероби)**

*Clostridium sp.*, *Peptococcus sp.*, *Peptostreptococcus sp.*

#### **Грам-отрицателни (аероби)**



*Bordatella pertussis*, *Branhamella (Moraxella) catarrhalis*, *Brucella* sp., *Enterobacter* sp. (въпреки че повечето са резистентни *in vitro*, клинична ефикасност е показана при лечение на инфекции на уринарния тракт), *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella* sp., *Legionella* sp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*.

#### **Грам-отрицателни (анаероби)**

*Bacteroides* sp., включително *Bacteroides fragilis*.

*Fusobacterium* sp.

#### **Други:**

*Borrelia burgdorferi*, *Chlamydiae*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*.

За повечето изброени видове, някои щамове са  $\beta$ -лактамаза продуциращи, което ги прави резистентни към приложен самостоятелно амоксицилин.

#### **5.2. Фармакокинетични свойства**

Комбинираното приложение на амоксицилин и clavulanic acid не се отразява на фармакологичните свойства на всяка една от съставките, приложени самостоятелно.



И амоксицилин, и клавуланова киселина не се свързват в голяма степен с плазмените протеини; около 70% остават свободни в серума. Удвояване на дозата на Medoclav 1,2 води до приблизително удвояване на достигнати серумни нива.

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

Няма допълнително данни от клинично значение.

## **6. Фармацевтични данни**

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

Няма

### **6.2. Несъвместимости**

Medoclav 1,2 не трябва да се смесва с кръвни продукти, други течности, съдържащи протеини, като протенови хидролизати или с липидни емулсии за интравенозно приложение.

Ако Medoclav 1,2 е назначен едновременно с аминогликозиди, антибиотиците не трябва да се смесват в спринцовка, контейнери с интравенозни течности или в системи, тъй като при такива условия може да настъпи загуба на активността на аминогликозида.

Medoclav 1,2 не трябва да се смесва с инфузии, съдържащи глюкоза, декстран или бикарбонат.

### **6.3. Срок на годност**





24 месеца

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

Да се съхранява при температура под 25°C.

#### **6.5. Данни на опаковката**

Стъклен флакон от стъкло тип II, 20 ml; налични са опаковки с 1, 10, 25, 50 и 100 флакона.

#### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

За да се подготви се разтваря с 20 ml вода за инжекции.

Medoclav 1,2 трябва да се прилага като бавна интравенозна инжекция в продължение на три до четири минути, и се използва в рамките на 20 минути след разтваряне. Той може да се инжектира директно венозно или чрез система.

Алтернативно, Medoclav 1,2 може да се прилага като инфузия с вода за инжекции, 0.9% p-p на натриев хлорид за интравенозно инжектиране или p-p на Рингер Лактат за интравенозна инфузия. Разтваря се, без отлагане, 1.2 g разреден разтвор до 100 ml с инфузионна течност (напр. използвайки малка торбичка или бюрета). Инфузията продължава около 30-40 минути и трябва да завърши в рамките на 4 часа след приготвянето, ако е била използвана вода за инжекции или в рамките на 3 часа след приготвянето, ако са били използвани (0.9% w/v) p-p на натриев хлорид за интравенозно инжектиране или p-p на Рингер Лактат



за интравенозна инфузия. Всяко останало количество антибиотик трябва да се изхвърли.

Medoclav 1,2 е по-нестабилен в инфузии, съдържащи глюкоза, декстран или бикарбонат. Следователно приготвеният разтвор не трябва да се добавя към подобни инфузионни разтвори, но може да се инжектира чрез капков метод за период от три до четири минути.

**7. Притежател на разрешението за употреба**

Medochemie Ltd, p.o box 51409, Limassol, CY-3505, Кипър

**8. Номер(а) на разрешението за употреба**

**9. Дата на първо разрешаване/подновяване на разрешението за употреба**

**10. Дата на актуализиране на текста**

Август 2007 г.

