

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

|  |
|--|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1         |
| Към Рег. № ..... 20020731                                |
| Разрешение № 26/МММр-6189J                               |
| 15-03-2023   |
| Степен № .....   |

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амоксиклав 125 mg/31,25 mg/5 ml прах за перорална суспензия  
Amoksiklav 125 mg/31,25 mg/5 ml powder for oral suspension

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 5 ml от Амоксиклав 125 mg/31,25 mg/5 ml перорална суспензия съдържа 125 mg амоксицилин (amoxicillin), под формата на амоксицилин трихидрат (amoxicillin trihydrate), и 31,25 mg клавуланова киселина (clavulanic acid), под формата на калиев клавуланат (potassium clavulanate) – съотношение 4:1.

Помощно вещество с известно действие: аспартам, натрий

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия (бял до бледожълт кристален прах).

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Амоксиклав е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1.):

- Остър бактериален синусит (адекватно диагностициран)
- Остро възпаление на средното ухо
- Остри екзацербации на хроничен бронхит (адекватно диагностициран)
- Извънболнична пневмония
- Цистит
- Пиелонефрит
- Инфекции на кожата и меките тъкани като целулит, ухапвания от животни и тежки дентални абсцеси с прогресиращ целулит
- Инфекции на костите и ставите, по-специално остеомиелит

Трябва да се съобразяват официалните местни ръководства за правилна употреба на антибактериалните средства.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Навсякъде дозите са изразени чрез отношението на амоксицилин/клавуланова киселина, освен когато дозите са посочени по отношение на отделен компонент.

Дозата Амоксиклав, която се избира за лечение на отделна инфекция, трябва да се назначава, като се вземат предвид:

- очакваните патогени и вероятната им чувствителност към антибактериални средства (вж. точка 4.4)
- тежестта и мястото на инфекцията
- възрастта, теглото и бъбречната функция на пациента, както е указано по-долу



При необходимост трябва да се имат предвид алтернативни лекарствени форми на Амоксиклав (например тези, при които има по-високи дози амоксицилин и/или различни съотношения на амоксицилин с клавуланова киселина) (вж. точки 4.4 и 5.1).

При възрастни и деца  $\geq 40$  kg тази форма на Амоксиклав предоставя максимална дневна доза от 1500 mg амоксицилин/375 mg клавуланова киселина, когато се приема както е препоръчано по-долу. За деца  $< 40$  kg, тази форма на Амоксиклав предоставя максимална дневна доза от 2400 mg амоксицилин/600 mg клавуланова киселина, когато се приема както е препоръчано по-долу. Ако се приеме, че е необходима по-висока дневна доза амоксицилин, се препоръчва да се избере друга форма на Амоксиклав с цел да се избегне приема на ненужно високи дневни дози клавуланова киселина (вж. точки 4.4 и 5.1).

Продължителността на лечението трябва да се определя въз основа на отговора на пациента. Някои инфекции (например остеомиелит) изискват по-дълги периоди на лечение. Лечението не трябва да се продължава повече от 14 дни без преглед (вж. точка 4.4 относно продължителното лечение).

#### Възрастни и деца $\geq 40$ kg

Една доза 500 mg/125 mg, приета три пъти на ден.

#### Деца $< 40$ kg

20 mg/5mg/kg/ден до 60 mg/15 mg/kg/ден, разделени на 3 приема.

Деца могат да бъдат лекувани със суспензия, таблетки или сашета за деца амоксицилин/клавуланова киселина. За предпочитане е деца на възраст от 6 години или по-малко да бъдат лекувани със суспензия или сашета за деца.

Няма клинични данни за форми Амоксиклав 4:1 по отношение на дози, по-високи от 40 mg/10 mg на килограм на ден при деца под 2 години.

#### Пациенти в старческа възраст

Не се счита, че е необходима корекция на дозата.

#### Пациенти с бъбречни нарушения

Корекциите на дозата се основават на максималното препоръчително ниво на амоксицилин. Не се налага корекция на дозата при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) по-голям от 30 ml/min.

#### Възрастни и деца $\geq 40$ kg

|                    |  |
|--------------------|--|
| CrCl: 10-30 ml/min | 500 mg/125 mg два пъти дневно  |
| CrCl $< 10$ ml/min | 500 mg/125 mg веднъж дневно  |
| Хемодиализа        | 500 mg/125 на всеки 24 часа плюс 500 mg/125 mg по време на диализата, да се повтори в края на диализата (тъй като серумните концентрации и на амоксицилин и на клавуланова киселина намаляват) |

#### Деца $< 40$ kg

|                    |  |
|--------------------|--|
| CrCl: 10-30 ml/min | 15 mg/3,75 mg/kg два пъти дневно (максимум 500 mg/125 mg два пъти дневно)  |
| CrCl $< 10$ ml/min | 15 mg/3,75 mg/kg като еднократна дневна доза (максимум 500 mg/125 mg).   |
| Хемодиализа        | 15 mg/3,75 mg/kg на ден веднъж дневно.<br>Преди хемодиализата 15 mg/3,75 mg/kg. С цел да се възстановят циркулиращите нива на лекарството, след хемодиализата трябва да се прилагат 15 mg/3,75 mg на килограм. |

#### Пациенти с чернодробни нарушения

Да се прилага с повишено внимание. Чернодробната функция трябва да се проследява редовно. (вж. точки 4.3 и 4.4).



### **Начин на приложение**

Амоксиклав е за перорална употреба.

Препоръчително е Амоксиклав да се приема непосредствено преди хранене, за да се намали възможна гастроинтестинална непоносимост и да се оптимизира усвояването на амоксицилин/клавуланова киселина.

Терапията може да започне парентерално съгласно КХП на интравенозните форми и да продължи с перорален продукт.

Разклаща се, за да се разбие прахът, добавя се вода, както е указано, обръща се и се разклаща. Бутилката трябва да се разклаща добре преди всяка употреба. За приготвянето на перорална суспензия (инструкции за разреждане), вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества, към някои от пеницилиновите антибиотици или към някое от помощните вещества.

Анамнеза за тежка бърза реакция на свръхчувствителност (напр. анафилаксия) към друго бета-лактамно вещество (напр. цефалоспорин, карбапенем или монобактам).

Анамнеза за асоциирани с амоксицилин/клавуланова киселина жълтеница/чернодробно увреждане (вж. точка 4.8).

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

Преди започване на лечение с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се направи внимателно задаване на въпроси по отношение на предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини или други бета-лактамни антибиотици (вж. точки 4.3 и 4.8).

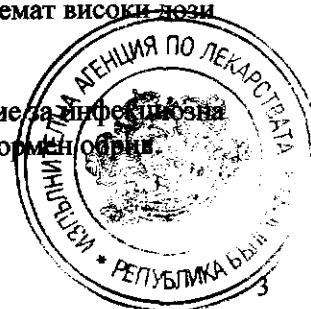
Сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (включително анафилактоидни и тежки кожни нежелани реакции) са съобщавани при пациенти, лекувани с пеницилин. Възможно е също реакциите на свръхчувствителност да прогресират до синдром на Kounis – сериозна алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда (вж. точка 4.8). По-вероятно е тези реакции да се появят при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин или при atopични лица. При поява на алергична реакция лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се преустанови и да се назначи подходяща алтернативна терапия.

В случай, че е доказано, че инфекцията се дължи на чувствителен(-и) към амоксицилин организъм(-и), тогава трябва да се помисли за преминаване от амоксицилин/клавуланова киселина към амоксицилин в съответствие с официалните препоръки.

Тази лекарствена форма на Амоксиклав не е подходяща за употреба, когато е налице висока степен на риск предполагаемите патогени да са резистентни към бета-лактамни вещества, когато тази резистентност не се дължи на бета-лактамази, податливи на инхибиране от клавуланова киселина. Тази лекарствена форма не трябва да се използва за лечение на заболяване, причинено от резистентни към пеницилин *S. pneumoniae*.

При пациенти с нарушена бъбречна функция или при пациенти, които приемат високи дози може да възникнат гърчове (вж. точка 4.8).

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се избягва, ако има съмнение за инфекциозна мононуклеоза, тъй като след употреба на амоксицилин се появява морбилиформен обрив.



Едновременната употреба на алопуринол по време на лечение с амоксицилин може да увеличи вероятността от алергични кожни реакции.

Продължителната употреба може понякога да доведе до свръхрастеж на нечувствителни организми.

Появата на генерализирана еритема в началото на лечението, придружена от висока температура и проявена с пустули, може да бъде симптом на остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.8). Тази реакция изисква спиране на приема на Амоксиклав и е противопоказание за последващо приложение на амоксицилин.

Дозите при пациенти с чернодробно увреждане трябва да се определят с повишено внимание (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.8).

Съобщава се за чернодробни събития главно при мъже и пациенти в старческа възраст и те може да се свържат с продължително лечение. За такива събития се съобщава много рядко при деца. Във всички популации обикновено се появяват признаци и симптоми по време на или непосредствено след лечението, но в някои случаи може да не се излявят до няколко седмици след спиране на лечението. Те обикновено са обратими. Чернодробните събития може да са тежки и в изключително редки случаи се съобщава за смъртни случаи. Те почти винаги се наблюдават при пациенти с тежки основни заболявания или с едновременен прием на лекарства, за които е известно, че е възможно да въздействат на черния дроб (вж. точка 4.8).

При почти всички антибактериални средства, включително амоксицилин, се съобщава за колит, свързан с приема на антибиотик, вариращ като тежест от лек до животозастрашаващ. (вж. точка 4.8). Затова е важно да бъде разпозната диагнозата при пациенти, получили диария по време на или след прием на какъвто и да е антибиотик. Ако се появи колит, свързан с приема на антибиотик, Амоксиклав трябва незабавно да се прекрати, трябва да се направи консултация с лекар и да се започне подходяща терапия. При тази ситуация са противопоказани лекарства, забавящи перисталтиката.

Има съобщения за ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството (drug induced enterocolitis syndrome – DIES), главно при деца, при които се прилага амоксицилин/клавуланат (вж. точка 4.8). DIES е алергична реакция с водещ симптом продължително повръщане (1 – 4 часа след прием на лекарството) без алергични кожни или респираторни симптоми.

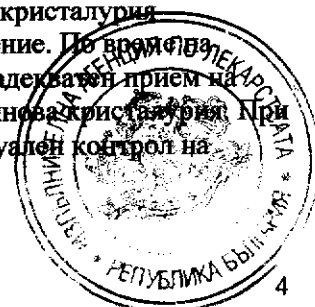
Допълнителни симптоми могат да бъдат болка в корема, диария, хипотония или левкоцитоза с неутрофилия. Има тежки случаи, включително с прогресия до шок.

При продължително лечение се препоръчва периодична оценка на важни функции на организма, включително бъбречната, чернодробната и хемопоеичната функция.

Рядко се съобщава за удължаване на протромбиновото време при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина. Трябва да се прави подходящо проследяване, когато е предписан едновременен прием на антикоагуланти. Може да е необходима корекция на дозата на пероралните антикоагуланти, за да се поддържа желаното ниво на антикоагулация (вж. точки 4.5 и 4.8).

При пациенти с бъбречни увреждания дозата трябва да се коригира в зависимост от степента на увреждане (вж. точка 4.2).

При пациенти с намалено отделяне на урина много рядко е наблюдавана кристалурия (включително остро бъбречно увреждане), главно при парентерално лечение. По време на прилагането на високи дози амоксицилин се препоръчва поддържане на адекватен прием на течности и отделяне на урината с цел да се намали рискът от амоксицилинова кристалурия. При пациенти с катетър в пикочния мехур трябва да се провежда редовен визуален контрол на проходимостта (вж. точки 4.8 и 4.9).



По време на лечение с амоксицилин трябва да се използват ензимни глюкозооксидазни методи всеки път, когато се прави изследване за наличие на глюкоза в урината, защото неензимните методи могат да дадат фалшиво положителни резултати.

Наличието на клавуланова киселина в Амоксиклав може да предизвика неспецифично свързване на IgG и албумин с клетъчните мембрани на еритроцитите, което води до фалшиво положителен тест на Coombs.

Има съобщения за положителни резултати от изследванията при използване на теста Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, за които впоследствие е установено, че нямат инфекция с *Aspergillus*. Съобщава се за кръстосани реакции с не-*Aspergillus* полизахариди и полифуранози при теста Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Поради това положителните резултати от тестовете при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, трябва да се тълкуват предпазливо и да се потвърдят с други диагностични методи.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, калий и аспартам. В състава на аромата се съдържа 0,1% пропиленгликол и 0,024 % бензилов алкохол.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в 5 ml т.е. практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) в 5 ml, т.е. практически не съдържа калий.

Това лекарство съдържа 8,32 mg аспартам във всеки 5 ml. Аспартамът е източник на фенилаланин. Това е от значение за пациенти с фенилкетонурия.

Това лекарство съдържа 0,1% пропиленгликол в 5 ml. При новородени на възраст под 4 седмици, е необходимо повишено внимание, особено ако се прилагат други лекарства, които съдържат пропиленгликол или етанол.

Това лекарство съдържа 0,024% бензилов алкохол в 5 ml. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции. Бензиловият алкохол се свързва с риск от тежки нежелани реакции, включително проблеми с дишането (наречено "синдром на задушаване") при малки деца. Да се прилага при новородени (на възраст до 4 седмици) само под лекарско наблюдение. При бременност или кърмене, заболяване на бъбреците или черния дроб, големи количества бензилов алкохол могат да се натрупат в организма и да причинят метаболитна ацидоза.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Перорални антикоагуланти

Перорални антикоагуланти и пеницилинови антибиотици са широко използвани в практиката, без съобщения за взаимодействие. Въпреки това в литературата има случаи на увеличено международно нормализирано отношение (INR) при пациенти, поддържани с аценокумарол или варфарин, на които е предписан курс с амоксицилин. Ако е необходимо едновременното приложение, протромбиновото време или международното нормализирано отношение (INR) трябва да бъдат внимателно наблюдавани при добавянето или отнемането на амоксицилин. Освен това може да са необходими корекции на дозата на пероралните антикоагуланти (вж. точки 4.4 и 4.8).

##### Метотрексат

Пеницилините може да намалят екскрецията на метотрексат и така да причинят потенциално повишаване на токсичността.

##### Пробененид

Не се препоръчва съпътстваща употреба на пробенецид. Пробенецид намалява бъбречната тубулна секреция на амоксицилин. Съпътстващата употреба на пробенецид може да доведе до повишена концентрация и по-продължително присъствие на амоксицилин в кръвта.

##### Микофенолат мофетил



При пациенти, приемащи микофенолат мофетил, е съобщено за приблизително 50% редукция на преддозовата концентрация на активния метаболит микофенолова киселина (МФК) след започване на перорален амоксицилин с клавуланова киселина. Промяната в преддозовата концентрация може да не отразява точно промените в цялостната експозиция на МФК. Затова обикновено не е необходима корекция в дозата на микофенолат мофетил, ако липсват клинични данни за дисфункция на присадката. Нужно е обаче клинично наблюдение отблизо по време на едновременното приложение и в кратък период след антибиотичния курс.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Ограничените данни за употребата на амоксицилин/клавуланова киселина по време на бременност при хора не показват повишен риск от вродени малформации. В едно проучване при жени с преждевременна руптура на феталната мембрана се съобщава, че профилактичното лечение с амоксицилин/клавуланова киселина може да бъде свързано с повишен риск от некротизиращ ентероколит при новородените. Употребата по време на бременност трябва да се избягва, освен ако лекарят не смята, че тя е наложителна.

##### Кърмене

И двете вещества се отделят в кърмата (не се знае нищо за въздействието на клавулановата киселина върху кърмачето). Следователно при кърмачето са възможни диария и гъбична инфекция на лигавиците, така че може да се наложи кърменето да бъде прекратено.

Трябва да се вземе предвид възможността за сенсibiliзация.

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използват по време на кърмене само след оценка на съотношението полза/риск от страна на лекуващия лекар.

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

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Обаче, може да възникнат нежелани реакции (напр. алергични реакции, замаяност и гърчове) които могат да влошат способността за шофиране и безопасна работа с машини (вж. точка 4.8).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са гадене, повръщане и диария.

НЛР, получени от клинични изпитвания и постмаркетинговото наблюдение, подредени по системо-органните класове на MedDRA, са изброени по-долу.

Използвана е следната терминология за класифициране на възникването на нежелани ефекти:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

Много редки ( $< 1/10\ 000$ )

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

##### Инфекции и инфестации

Чести кожно-лигавична кандидоза

С неизвестна честота свръхрастеж на нечувствителни организми

##### Нарушения на кръвта и лимфната система



|                      |  |
|----------------------|--|
| Редки                | обратима левкопения (включително неутропения)<br>тромбоцитопения   |
| С неизвестна честота | обратима агранулоцитоза<br>хемолитична анемия<br>удължаване на времето на кървене и протромбиновото време<br>(вж. точки 4.4 и 4.5) |

Сърдечни нарушения:

|                      |                   |
|----------------------|-------------------|
| С неизвестна честота | Синдром на Kounis |
|----------------------|-------------------|

Нарушения на имунната система (вж. точки 4.3 и 4.4)

|                      |  |
|----------------------|--|
| С неизвестна честота | ангионевротичен оток<br>анафилаксия<br>синдром, наподобяващ серумна болест<br>алергичен васкулит |
|----------------------|--|

Нарушения на нервната система

|                      |  |
|----------------------|--|
| Нечести              | замайване<br>главоболие  |
| С неизвестна честота | обратима хиперактивност<br>гърчове (вж. точка 4.4)<br>асептичен менингит |

Стомашно-чревни нарушения

|                      |   |
|----------------------|---|
| Чести                | гадене (по-често се свързва с по-високи перорални дози). Ако стомашно-чревните реакции са очевидни, те могат да бъдат намалени, като Амоксиклав се приема в началото на храненето.<br>повръщане<br>диария   |
| Нечести              | нарушено храносмилане   |
| С неизвестна честота | колит, свързан с приема на антибиотик (включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит, вижте точка 4.4).<br>черен „космат“ език оцветяване на зъбите. За повърхностно оцветяване на зъбите се съобщава много рядко при деца.<br>Добрата хигиена на устната кухина може да помогне за предотвратяване на оцветяването на зъбите, тъй като обикновено то може да бъде отстранено с четка<br>Ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството<br>Остър панкреатит |

Хепатобилиарни нарушения

|                      |   |
|----------------------|---|
| Нечести              | повишения на AST и/или ALT (забелязано е умерено повишение при пациенти, лекувани с бета-лактамни антибиотици, но значението на тези резултати не е известно) |
| С неизвестна честота | Хепатит, холестатична жълтеница (тези събития са наблюдавани и при други пеницилини и цефалоспорини, вижте точка 4.4).  |

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Ако възникне алергичен дерматит, лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.4)

|                      |  |
|----------------------|--|
| Нечести              | кожен обрив<br>пруритус<br>уртикария                         |
| Редки                | еритема мултиформе   |
| С неизвестна честота | синдром на Stevens-Johnson<br>токсична епидермална некролиза |



остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), (вж. точка 4.4)  
лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)  
Линеарна IgA болест

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота интерстициален нефрит

кристалурия (включително остро бъбречно увреждане)  
(вж. точка 4.9)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване на употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев”, № 8, 1303 София, тел.: +359 2 890 34 17, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Симптоми и признаци на предозиране

Може да се наблюдават стомашно-чревни симптоми и нарушаване на електролитния баланс и баланса на течности. Наблюдавана е амоксицилинова кристалурия, в някои случаи водеща до бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).

При пациенти с нарушена бъбречна функция или при пациенти, които приемат високи дози, може да възникнат гърчове.

Съобщава се, че амоксицилин се утаява в катетри на пикочния мехур, предимно след интравенозно приложение на големи дози. Трябва да се прави редовна проверка на проходимостта (вж. точка 4.4).

Лечение на предозиране

Стомашно-чревните симптоми могат да се лекуват симптоматично, като се обърне внимание на водно-електролитния баланс.

Амоксицилин и клавуланова киселина могат да бъдат отстранени от организма чрез хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системна употреба; комбинации на пеницилинови антибиотици с бета-лактамазни инхибитори.

АТС код: J01CR02

Механизъм на действие

Амоксицилин е полусинтетичен пеницилин (бета-лактам антибиотик), който пречи заедно или повече ензими (често наричани пеницилин-свързващи протеини, ПСП) в полусинтетичния път на пептидогликана на бактериите, който е интегрален структурен компонент на клетъчната стена на бактериите. Инхибирането на пептидогликановия синтез води до отслабване на клетъчната стена, което обикновено се следва от разпад и клетъчна смърт.





Амоксицилин е чувствителен към разграждане чрез бета-лактамази, произведени от резистентни бактерии и затова спектърът на действие на амоксицилин самостоятелно не включва организми, които произвеждат тези ензими.

Клавулановата киселина е бета-лактам, структурно свързан с пеницилиновите антибиотици. Тя инактивира някои бета-лактамази, като по този начин предотвратява инактивирането на амоксицилин. Клавуланова киселина самостоятелно не оказва клинично полезен антибактериален ефект.

#### ФК/ФД връзка

Времето над минималната инхибираща концентрация ( $T > MIC$ ) се счита за основен фактор, определящ ефикасността при амоксицилин.

#### Механизми на резистентност

Двата основни механизма на резистентност към амоксицилин/клавуланова киселина са:

- Инактивиране от тези бактериални бета-лактамази, които сами не се инхибират от клавуланова киселина, включително и клас В, С и D.
- Промяна на ПСП, което намалява афинитета на антибактериалния агент към мишената. Непроницаемостта на бактериите или ефлукс помпа механизмите могат да причинят или да допринесат за бактериална резистентност, особено при Грам-отрицателните бактерии.

#### Гранични стойности

Граничните стойности на MIC за амоксицилин/клавуланова киселина са тези на Европейския комитет за определяне на антимикробната чувствителност (EUCAST).

| Микроорганизъм   | Гранични стойности на чувствителност ( $\mu\text{g/ml}$ ) |          |             |
|--|---|----------|-------------|
|  | Чувствителни  | Междинни | Резистентни |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>             | $\leq 1$  | -        | $> 1$       |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>              | $\leq 1$  | -        | $> 1$       |
| <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>              | $\leq 2$  | -        | $> 2$       |
| Коагулазо-негативни стафилококи <sup>2</sup>           | $\leq 0.25$   |          | $> 0.25$    |
| <i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>                       | $\leq 4$  | 8        | $> 8$       |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>           | $\leq 0.25$   | -        | $> 0.25$    |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>           | $\leq 0.5$  | 1-2      | $> 2$       |
| Ентеробактерии <sup>1,4</sup>                          | -   | -        | $> 8$       |
| Грам-отрицателни анаероби <sup>1</sup>                 | $\leq 4$  | 8        | $> 8$       |
| Грам-положителни анаероби <sup>1</sup>                 | $\leq 4$  | 8        | $> 8$       |
| Гранични стойности, несвързани с видовете <sup>1</sup> | $\leq 2$  | 4-8      | $> 8$       |

1 Посочените стойности са за концентрации на амоксицилин. За изследването на чувствителността, концентрацията на клавуланова киселина е фиксирана на 2 mg/l.

2 Посочените стойности са за концентрации на оксацилин..

3 Граничните стойности в таблицата са на база на граничните стойности на ампицилин.

4 Гранична стойност на резистентност  $R > 8 \text{ mg/l}$  гарантира, че за всички изолати механизми на резистентност е съобщено, че са резистентни.

5 Граничните стойности в таблицата са на база на граничните стойности на



бензилпеницилин.

Разпространението на резистентността може да варира географски и във времето и за избрани видове и е желателно да има местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси съвет от експерт, когато местните данни за резистентността са такива, че използването на антимикробния агент при някои инфекции е спорно.

**Обикновено чувствителни видове**

Грам-положителни аероби

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителни) £

*Streptococcus agalactiae*

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

*Streptococcus pyogenes* и други бета-хемолитични стрептококи

*Streptococcus viridans* група

Грам-отрицателни аероби

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

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

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

Анаероби

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella* spp.

**Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблемна**

Грам-положителни аероби

*Enterococcus faecium* \$

Грам-отрицателни аероби

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

**Резистентни микроорганизми**

Грам-отрицателни аероби

*Acinetobacter* sp.

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter* sp.

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas* sp.

*Serratia* sp.

*Stenotrophomonas maltophilia*

Други микроорганизми

*Chlamydomphila pneumoniae*



*Chlamydophila psittaci*  
*Coxiella burnetti*  
*Mycoplasma pneumoniae*

§ Естественна средна чувствителност при липса на придобит механизъм на резистентност.

£ Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни към амоксицилин/клавуланова киселина.

1 *Streptococcus pneumoniae* които са резистентни на пеницилин, не трябва да се лекуват с тази лекарствена форма на амоксицилин/клавуланова киселина (вж. точки 4.2 и 4.4).

2 Съобщава се за щамове с намалена чувствителност в някои страни на ЕС, с честота по-висока от 10%.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Резорбция:

Амоксицилин и клавуланова киселина напълно се дисоциират във воден разтвор при физиологично рН. И двете компоненти бързо и добре се резорбират при перорално приложение. Резорбцията на амоксицилин/клавуланова киселина се оптимизира, когато се приема в началото на храненето. След перорален прием бионаличността на амоксицилин и клавуланова киселина е около 70%. Плазмените профили на двата компонента са подобни и времето до максимална плазмена концентрация (Тmax) във всеки случай е около един час. Фармакокинетичните резултати от изпитване, при което амоксицилин/клавуланова киселина (500 mg /125 mg таблетки, приемани три пъти дневно) е прилаган на гладно на групи от здрави доброволци са представени по-долу.

| Средни (± SD) фармакокинетични параметри                             |      |                |               |                |                  |
|--|------|----------------|---------------|----------------|------------------|
| Прилагани активни вещества   | Доза | Cmax           | Tmax *        | AUC (0-24h)    | T <sub>1/2</sub> |
|  | (mg) | (µg/ml)        | (ч)           | (µg.h/ml)      | (h)              |
| Амоксицилин  |      |                |               |                |                  |
| AMX/CA<br>500 mg/125 mg  | 500  | 7,19<br>±2.26  | 1,5 (1,0-2,5) | 53,5<br>±8,87  | 1,15<br>±0,20    |
| Клавуланова киселина   |      |                |               |                |                  |
| AMX/CA<br>875 mg/125 mg  | 125  | 2,40<br>± 0.83 | 1,5 (1,0-2,0) | 15,72<br>±3,86 | 0,98<br>±0,12    |
| AMX – амоксицилин, CA – клавуланова киселина<br>* Медиана (диапазон) |      |                |               |                |                  |

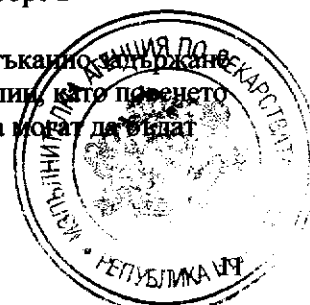
Серумните концентрации на амоксицилин и клавуланова киселина постигнати с амоксицилин/клавуланова киселина са подобни на тези, получени при самостоятелно перорално приложение на еквивалентни дози амоксицилин и клавуланова киселина.

### Разпределение:

Около 25% от общата плазмена клавуланова киселина и 18% от общия плазмен амоксицилин са свързани с протеини. Привидният обем на разпределение е около 0,3-0,4 l/kg за амоксицилин и около 0,2 l/kg за клавуланова киселина.

След интравенозно приложение, амоксицилин и клавуланова киселина се откриват в жлъчен мехур, коремна тъкан, кожа, мазнини, тъкани, мускулна тъкан, синовиална и перитонеална течност, жлъчен секрет и гной. Амоксицилин не се разпределя достатъчно добре в гръбначномозъчната течност.

От проучванията при животни не съществуват доказателства за значително тъканно задържане на вещества, получени от лекарството, за всеки от компонентите. Амоксицилин, като повечето пеницилини, може да бъде открит в кърмата. Следи от клавуланова киселина могат да бъдат открити в кърмата (вж. точка 4.6).



Доказано е, че и амоксицилин, и клавуланова киселина преминават плацентарната бариера (вж. точка 4.6).

#### Метаболизъм:

Амоксицилин частично се отделя в урината като неактивна пеницилинова киселина в количества, еквивалентни на 10 до 25% от първоначалната доза. Клавулановата киселина се метаболизира екстензивно при човека и се елиминира с урината и фекалиите и като въглероден диоксид в издишания въздух.

#### Елиминиране:

Основният път на елиминиране на амоксицилин е през бъбреците, а на клавулановата киселина е както чрез бъбречни, така и чрез небъбречни механизми.

Амоксицилин/клавуланова киселина има среден елиминационен полуживот от около един час и среден общ клирънс около 25 l/h при здрави индивиди. Приблизително 60 до 70% от амоксицилин и приблизително 40 до 65% от клавуланова киселина се екскретират непроменени в урината през първите 6 часа след еднократно прилагане на амоксицилин/клавуланова киселина таблетки 250 mg/125 mg или 500 mg/125 mg. Различни изследвания сочат, че отделянето на урината е 50-85% за амоксицилин и между 27 и 60% за клавуланова киселина за период от 24 часа. За клавулановата киселина, най-голямото количество на лекарството се отделя през първите 2 часа след приема.

Едновременното приложение на пробенецид забавя отделянето на амоксицилин, но не забавя бъбречната екскреция на клавулановата киселина (вж. точка 4.5).

#### Възраст:

Елиминационният полуживот на амоксицилин е сходен при деца на възраст от около 3 месеца до 2 години и по-големи деца и възрастни. При много малки деца (включително недоносени новородени) през първата седмица от живота интервалът на прилагане не трябва да надвишава прилагане два пъти дневно, поради незрялост на бъбречния път на елиминиране. Тъй като има по-голяма вероятност пациентите в старческа възраст да имат намалена бъбречна функция, трябва да се внимава при избора на доза и може да бъде полезно да се следи бъбречната функция.

#### Пол:

След перорално приложение на амоксицилин/клавуланова киселина при здрави мъже и жени, полът няма значително влияние върху фармакокинетиката на амоксицилин и клавуланова киселина.

#### Бъбречно увреждане:

Общият серумен клирънс на амоксицилин/клавуланова киселина намалява пропорционално с намаляването на бъбречната функция. Намаляването на клирънса на лекарството е по-изразен при амоксицилин, отколкото при клавуланова киселина, тъй като по-голяма част от амоксицилин се отделя чрез бъбреците. Следователно дозите при бъбречно увреждане трябва да предотвратяват прекаленото натрупване на амоксицилин, като едновременно се поддържат адекватни нива на клавуланова киселина (вж. точка 4.2).

#### Чернодробно увреждане:

Дозите при пациенти с чернодробно увреждане трябва да се определят внимателно и чернодробната функция трябва да се проследява редовно.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Проучванията за токсичност след многократно приложение, проведени при кучета, при амоксицилин/клавуланова киселина показват дразнене на стомаха и повръщане, и петърмизал език.



Не са провеждани проучвания за карциногенност с Амоксиклав или неговите компоненти.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Колоиден безводен силициев диоксид, ксантанова гума, ароматизатор ягода, кросповидон, аспартам, кармелоза натрий, силициев диоксид (безводен силиций).

### **6.2 Несъвместимости**

Няма.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

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

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

Прахът за перорална суспензия трябва да се съхранява при температура под 30°C.

Реконституираната суспензия трябва да се съхранява в хладилник (при температура от 2 до 8°C) и да се използва до 7 дни след приготвянето.

Веднага след употреба флаконът да се затвори добре.

### **6.5 Данни за опаковката**

Кутии с бутилки от кафяво стъкло с капачка на винт със залепващо се покритие или защитена от деца капачка на винт със залепващо се покритие, съдържащи прах за приготвяне на 100 ml перорална суспензия и мерително устройство.

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

#### Реконституиране

Готовата суспензия е почти бяла до жълтеникава хомогенна суспензия.

Този лекарствен продукт не трябва да се използва, ако в бутилката се наблюдават бучки от праха преди разтваряне.

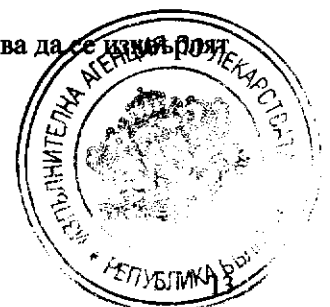
След разтваряне продуктът не трябва да се използва, ако цвета на разтворения продукт е различен от описания по-горе.

Преди употреба проверете целостта на уплътнението на капачката. Разклатете бутилката, за да се разбие праха. На две порции (първо до 2/3 и след това до знака) прибавете вода и разклатете добре след всяка порция вода. Преди всяка употреба разклащайте съдържанието на бутилката добре.

Обем вода, която да се добави при реконституиране - 98 ml

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се донесат в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



Lek Pharmaceuticals d.d. Verovškova 57, Ljubljana, Словения

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg.No: 20020731

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

Дата на първо разрешаване : 19/08/2002

Дата на последно подновяване: 27/12/2007

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

02/2023

