

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**МЕДОКЛАВ 125 mg/31,25 mg/5 ml прах за перорална суспензия**  
**MEDOCCLAV 125 mg/31.25 mg/5 ml powder for oral suspension**

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕТА                |           |
| Съгласно с изискванията на продукта - Приложение 1 |           |
| Към Рег. №                                         | 20000233  |
| Разрешение №                                       | 8-11-2017 |
| Срок на действие №                                 | 33718     |

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Медоклав 125 mg/31,25 mg/ 5 ml прах за перорална суспензия  
Medoclav 125 mg/31.25 mg/ 5 ml powder for oral suspension

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След разтваряне всеки 5 ml от суспензията съдържат амоксицилин трихидрат (*amoxicillin trihydrate*), еквивалентно на 125 mg амоксицилин (*amoxicillin*), и калиев клавуланат (*potassium clavulanate*), еквивалентно на 31,25 mg клавуланова киселина (*clavulanic acid*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия

Бял до почти бял свободно сипещ се прах.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Медоклав е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца (вижте точки 4.2, 4.4 и 5.1):

- остър бактериален синусит (адекватно диагностициран)
- остър отит на средното ухо
- остри екзацербации на хроничен бронхит (адекватно диагностициран)
- придобита в обществото пневмония
- цистит;
- пиелонефрит;
- инфекции на кожата и меките тъкани, по-специално целулит, ухапвания от животни, тежък зъбен абсцес с разпространяващ се целулит.
- инфекции на костите и ставите, по-специално остеомиелит.

Трябва да се имат предвид официалните ръководства за правилна употреба на антибактериалните продукти.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Дозировките са представени съобразно съдържанието на амоксицилин/клавуланова киселина, с изключение на случаите, когато дозите са дадени по отношение на отделните компоненти.

Когато се избира дозата Медоклав за лечение на определена инфекция трябва да се вземат предвид:

- очакваните патогени и тяхната вероятна чувствителност към антибактериални средства (вижте точка 4.4)



- тежестта и локализацията на инфекцията
- възрастта, телесното тегло и бъбречната функция на пациента, както е посочено по-долу.

Ако е необходимо трябва да се има предвид използването на алтернативни форми Медоклав (напр. такива, които предоставят по-високи дози амоксицилин и/или различни съотношения между амоксицилин и клавуланова киселина) (вижте точки 4.4 и 5.1).

При възрастни и деца  $\geq 40$  kg тази форма на Медоклав предоставя обща дневна доза от 1500 mg амоксицилин/375 mg клавуланова киселина, когато се прилага както е препоръчано по-долу. За деца  $< 40$  kg тази форма на Медоклав предоставя максимална дневна доза от 2400 mg амоксицилин/600 mg клавуланова киселина, когато се прилага както е препоръчано по-долу. Ако се счита, че е необходима по-висока дневна доза амоксицилин е препоръчително да се избере друга форма Медоклав, за да се избегнат ненужно високите дози на клавулановата киселина (вижте точки 4.4 и 5.1).

Продължителността на лечението се определя от отговора на пациента. Някои инфекции (като остеомиелит) изискват по-дълъг период на лечение. Лечението не трябва да надвишава 14 дни без повторен преглед (вижте точка 4.4 във връзка с продължително лечение).

#### Възрастни и деца $\geq 40$ kg

Една доза от 500 mg/125 mg, приемана три пъти дневно.

#### Деца $< 40$ kg

20 mg/5 mg/kg/дневно до 60 mg/15 mg/kg/ дневно, разделени на три отделни дози.

Деца могат да бъдат лекувани с амоксицилин/клавуланова киселина таблетки, суспензия или сашета за педиатрично приложение.

Деца на 6-годишна възраст и под нея е за предпочитане да се лекуват с амоксицилин/клавуланова киселина суспензия или сашета за педиатрично приложение.

Няма клинични данни за дози на формата амоксицилин/клавуланова киселина 4:1 по-високи от 40 mg/10 mg/kg дневно при деца под 2-годишна възраст.

#### Пациенти в старческа възраст

Не се налага корекция на дозата.

#### Бъбречно увреждане

Корекцията на дозата се основава на максималните препоръчителни нива на амоксицилин.

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) по-висок 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                                                                                                                                                                                                  |
| Пациенти на хемодиализа | 500 mg/125 mg на всеки 24 часа плюс 500 mg/125 mg по време на диализата, да се повторят в края на диализната процедура (тъй като се понижават серумните концентрации както на амоксицилин, така и на клавулановата киселина) |

#### Деца $< 40$ kg

|                    |                                                                             |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| CrCl 10-30 ml/min  | 15 mg/3,75 mg/kg два пъти дневно (максимално 500 mg/125 mg два пъти дневно) |
| CrCl $< 10$ ml/min | 15 mg/3,75 mg/kg веднъж дневно (максимално 500 mg/125 mg)                   |





|                         |                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Пациенти на хемодиализа | 15 mg/3,75 mg/kg веднъж дневно.<br>Преди хемодиализата 15 mg/3,75 mg/kg. За да се възстановят нивата циркулиращ лекарствен продукт, 15 mg/3,75 mg/kg се прилагат след хемодиализата. |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### Чернодробно увреждане

Трябва да се дозира с внимание и на равни интервали от време и да се проследява периодично чернодробната функция (вижте точки 4.3 и 4.4).

#### Начин на приложение

Медоклав е за перорално приложение.

Приема се в началото на храненето, за да се сведе до минимум възможната стомашно-чревна непоносимост и, за да се оптимизира абсорбцията на амоксицилин/клавуланова киселина.

Лечението може да се започне парентерално съгласно КХП на интравенозната (i.v.) форма и да бъде продължено с перорална форма.

Бутилката се разклаща, докато прахът вътре започне да се движи свободно, добавя се вода както е описано, обръща се и се разклаща.

Преди всяко дозиране бутилката се разклаща (вижте точка 6.6).

За указания относно приготвянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество, към някой от пеницилините или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за тежка незабавна реакция на свръхчувствителност (напр. анафилаксия) към друг бета-лактамен антибиотик (като цефалоспорин, карбапенем или монобактам).

Анамнеза за свързана с амоксицилин/клавуланова киселина жълтеница/чернодробно нарушение (вижте 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 изследване за предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорици или други бета-лактамени антибиотици (вижте точки 4.3 и 4.8).

Сериозни и понякога с летален изход реакции на свръхчувствителност (включително анафилактични и тежки кожни нежелани реакции) са съобщавани при пациенти на лечение с пеницилин. Тези реакции са по-вероятни при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилини и при лица с атопия. При поява на алергична реакция, лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се преустанови и да се започне подходящо алтернативно лечение.

В случай на инфекция, причинена от микроорганизми с доказана чувствителност към амоксицилин, трябва да се има предвид преминаване от амоксицилин/клавуланова киселина на амоксицилин в съответствие с официалните ръководства.

Тази форма на Медоклав не е подходяща за употреба, когато е наличен висок риск предполагаемите патогени да са с понижена чувствителност или с резистентност към бета-лактамени антибиотици, която не се медира от бета-лактамаза, податлива на инхибиране с клавуланова киселина. Тази форма не трябва да се използва за лечение на пеницилин-резистентни *S. pneumoniae*.



При пациенти с увредена бъбречна функция или такива, получаващи високи дози може да настъпят гърчове (вижте точка 4.8).

Ако се подозира инфекциозна мононуклеоза, трябва да се избягва амоксицилин/клавуланова киселина, тъй като при това заболяване след употреба на амоксицилин е наблюдавана поява на морбилиформен обрив.

Едновременното приложение на алопуринол по време на лечение с амоксицилин повишава вероятността за алергични кожни реакции.

Продължителната употреба може в отделни случаи да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми.

Появата в началото на лечението на силно зачервен генерализиран еритем, съпроводен отпустула, може да е симптом на остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP) (вижте точка 4.8). Тази реакция изисква спиране на Медоклав и всяко последващо приложение на амоксицилин е противопоказано.

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва с внимание при пациенти с данни за чернодробно увреждане (вижте точки 4.2, 4.3 и 4.8).

Чернодробни събития са съобщавани главно при мъже и при пациенти в старческа възраст и може да се свържат с продължително лечение. Тези събития много рядко са съобщавани при деца. Във всички популации, признаците и симптомите обикновено настъпват по време или скоро след лечение, но в някои случаи може да не се изявят до няколко седмици след спиране на лечението. Те обикновено са обратими. Чернодробните събития може да са тежки и в изключително редки случаи е съобщаван летален изход. Те почти винаги се изявяват при пациенти със сериозни съпътстващи заболявания или такива, приемащи едновременно лекарствени продукти, за които е известно, че имат потенциал за чернодробни ефекти (вижте точка 4.8).

При почти всички антибиотици се съобщава за свързан с антибиотика колит, който може да бъде от лек до животозастрашаващ по тежест (вижте точка 4.8). Затова е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, които са с диария по време или след приложение на някакъв антибиотик. Ако настъпи свързан с антибиотика колит, амоксицилин/клавуланова киселина трябва незабавно да се спре, да се направи консултация с лекар и да се започне подходящо лечение. При такава ситуация са противопоказани лекарствени продукти с антиперисталтично действие.

При продължително лечение се препоръчва периодична оценка на органните и системни функции, включително на бъбречната, чернодробна и хемопоетична функции.

При пациенти, лекувани с амоксицилин/клавуланова киселина, рядко се съобщава за удължаване на протромбиновото време. Когато едновременно се назначават антикоагуланти трябва да се прави подходящо проследяване. Може да е необходима корекция в дозата на пероралните антикоагуланти, за да се поддържа желаното ниво на антикоагулация (вижте точка 4.5 и 4.8).

При пациенти с бъбречно увреждане се изисква корекция на дозата в зависимост от степента на увреждането (вижте точка 4.2).

При пациенти с намалено отделяне на урина много рядко е наблюдавана кристалурия, основно при парентерално лечение. По време на приложение на високи дози амоксицилин е препоръчително да се поддържа достатъчен прием на течности и отделяне на урина, за да се





намали възможността за причинена от амоксицилин кристалурия. При пациенти с катетър в пикочния мехур трябва да се прави редовна проверка на проходимостта (вижте точка 4.9).

По време на лечение с амоксицилин, трябва да се използват ензимни глюкооксигеназни методи при изследванията за наличие на глюкоза в урината поради фалшиво положителните резултати, които може да настъпят при неензимните методики.

Наличието на клавуланова киселина в Медоклав може да доведе до неспецифично свързване на IgG и албумин към мембраната на еритроцитите, водещо до фалшиво положителни резултати при теста на Кумбс.

Има съобщения за положителни резултати при изследване, използващо Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA тест при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, които след това се оказва, че нямат инфекция с *Aspergillus*. Съобщени са кръстосани реакции между не- *Aspergillus* полизахаридите и полифуранозидите и Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA тест. Следователно положителните резултати от изследването при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, трябва да се интерпретират внимателно и да се потвърдят чрез други диагностични методи.

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

##### Перорални антикоагуланти

Пероралните антикоагуланти и антибиотиците от пенилининовата група са широко използвани в практиката без съобщения за взаимодействия. Въпреки това, в литературата са налични случаи на повишено международно нормализирано съотношение (international normalised ratio - INR) при пациенти на поддържащо лечение с аценокумарол или варфарин, на които е назначен курс с амоксицилин. Ако се налага съвместно приложение, трябва внимателно да се проследяват протромбиновото време или международно нормализирано съотношение (international normalised ratio - INR) при добавяне или спиране на амоксицилин. Освен това може да е необходима корекция в дозата на пероралните антикоагуланти (вижте точки 4.4 и 4.8).

##### Метотрексат

Пеницилините могат да намалят екскрецията на метотрексат, което може да доведе до възможно повишение на токсичността.

##### Пробенецид

Съвместната употреба с пробенецид не се препоръчва. Пробенецид намалява бъбречната тубулна секреция на амоксицилин. Съвместната употреба с пробенецид може да доведе до удължаване на наличието и понижаване на нивата на амоксицилин в кръвта, но не и на клавулановата киселина.

##### Микофенолат мофетил

При пациенти, приемащи микофенолат мофетил се съобщава за намаляване на преддозовата концентрация на активния метаболит микофенолова киселина (МФК) с приблизително 50% след започване на лечение с перорален амоксицилин плюс клавуланова киселина. Промяната на преддозовото ниво може да не отразява точно промените в общата експозиция на МФК. Поради това промяна в дозата на микофенолат мофетил обикновено не е необходима при липса на клинични данни за нарушена функция на присадката. Въпреки това, трябва да се извършва внимателно клинично проследяване по време на лечението с комбинацията и малко след завършване на антибиотичната терапия.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност



Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вижте точка 5.3). Ограничените данни от приложение на амоксицилин/клавуланова киселина по време на бременност при хора не показват повишен риск от вродени малформации. При проучване при жени с преждевременна руптура преди термина на феталната мембрана е съобщено, че профилактичното лечение с амоксицилин/клавуланова киселина може да се свърже с повишен риск от некротизиращ ентероколит при новородените. Употребата по време на бременност трябва да се избягва, освен ако лекарят не я счита за съществена.

#### Кърмене

И двете вещества се екскретират в кърмата (не са известни ефектите на клавулановата киселина върху кърмачето). Следователно, при кърмачета са възможни диария и гъбични инфекции на лигавиците и затова може да се наложи кърменето да се спре. Възможността за повишаване на чувствителността трябва да се вземе под внимание. Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва по време на кърмене само след оценка на риск/полза от лекуващия лекар.

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

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, може да се изявят нежелани реакции (напр. алергични реакции, замаяване, гърчове), които може да повлияят върху способността за шофиране и работа с машини (вижте точка 4.8).

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

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

Нежеланите лекарствени реакции, получени по време на клиничните проучвания и от постмаркетинговия период с амоксицилин/клавуланова киселина са изброени по-долу и са категоризирани съгласно MedDRA по системо-органен клас.

За да се класифицира честотата на нежеланите реакции е използвана следната терминология:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1000$  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).

| <u>Инфекции и инфестации</u>                                 |                      |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|
| Кандидоза на кожата и лигавиците                             | Чести                |
| Свърхрастеж на нечувствителни микроорганизми                 | С неизвестна честота |
| <u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>                |                      |
| Обратима левкопения (включително неутропения)                | Редки                |
| Тромбоцитопения                                              | Редки                |
| Обратима агранулоцитоза                                      | С неизвестна честота |
| Хемолитична анемия                                           | С неизвестна честота |
| Удължено време на кръвене и протромбиново време <sup>1</sup> | С неизвестна честота |
| <u>Нарушения на имунната система<sup>10</sup></u>            |                      |





|                                                                   |                      |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Ангионевротичен оток                                              | С неизвестна честота |
| Анафилаксия                                                       | С неизвестна честота |
| Синдром, наподобяващ серумна болест                               | С неизвестна честота |
| Алергичен васкулит                                                | С неизвестна честота |
| <b>Нарушения на нервната система</b>                              |                      |
| Замаяност                                                         | Нечести              |
| Главоболие                                                        | Нечести              |
| Обратима хиперактивност                                           | С неизвестна честота |
| Гърчове <sup>2</sup>                                              | С неизвестна честота |
| Асептичен менингит                                                | С неизвестна честота |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                                  |                      |
| Диария                                                            | Чести                |
| Гадене <sup>3</sup>                                               | Чести                |
| Повръщане                                                         | Чести                |
| Нарушено храносмилане                                             | Нечести              |
| Антибиотично-свързан колит <sup>4</sup>                           | С неизвестна честота |
| Черен „космат“ език                                               | С неизвестна честота |
| Промяна в цвета на зъбите <sup>11</sup>                           | С неизвестна честота |
| <b>Хепато-билиарни нарушения</b>                                  |                      |
| Повишение на AST и/или ALT <sup>5</sup>                           | Нечести              |
| Хепатит <sup>6</sup>                                              | С неизвестна честота |
| Холестатична жълтеница <sup>6</sup>                               | С неизвестна честота |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан<sup>7</sup></b>         |                      |
| Кожен обрив                                                       | Нечести              |
| Сърбеж                                                            | Нечести              |
| Уртикария                                                         | Нечести              |
| Еритема мултиформе                                                | Редки                |
| Синдром на Стивънс-Джонсън                                        | С неизвестна честота |
| Токсична епидермална некролиза                                    | С неизвестна честота |
| Булозен ексфолиативен дерматит                                    | С неизвестна честота |
| Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) <sup>9</sup> | С неизвестна честота |
| Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)     | С неизвестна честота |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                  |                      |
| Интерстициален нефрит                                             | С неизвестна честота |
| Кристалурия <sup>8</sup>                                          | С неизвестна честота |

<sup>1</sup> Вижте точка 4.4

<sup>2</sup> Вижте точка 4.4

<sup>3</sup> Гаденето е по-често свързано с перорален прием на високи дози. Ако се появят стомашно-чревни реакции, те могат да се намалят чрез прием на амоксицилин/клавуланова киселина в началото на храненето.

<sup>4</sup> Включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит (вижте точка 4.4).

<sup>5</sup> Отбелязано е умерено повишение на AST и/или ALT при пациенти, лекувани с антибиотици от бета-лактамния клас, но значимостта на тези промени не е известна.

<sup>6</sup> Тези събития са отбелязани и с други пеницилини и цефалоспорици (вижте точка 4.4)

<sup>7</sup> Ако настъпи алергичен дерматит, лечението трябва да се спре (вижте точка 4.4)

<sup>8</sup> Вижте точка 4.9

<sup>9</sup> Вижте точка 4.4

<sup>10</sup> Вижте точка 4.3 и 4.4

<sup>11</sup> При деца много рядко се съобщава за суперфициална промяна в цвета на зъбите. Добрата хигиена на устната кухина може да помогне за профилактиране на промяната в цвета, тъй като тя обикайно може да се премахне чрез измиване на зъбите.



#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8,

1303 София,

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

##### Симптоми и признаци на предозиране

Може да се наблюдават гастроинтестинални симптоми и нарушения на водно-електролитния баланс. Наблюдавана е свързана с амоксицилин кристалурия, която в някои случаи води до бъбречна недостатъчност (вижте точка 4.4).

При пациенти с нарушена бъбречна функция или такива, получаващи високи дози, може да се проявят гърчове.

Съобщено е, че амоксицилин може да преципитира в уринарните катетри, основно след интравенозно приложение на високи дози. Трябва да се прави редовна проверка на проходимостта (вижте точка 4.4).

##### Лечение на интоксикация

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

Амоксицилин/клавуланова киселина може да се отстрани от кръвообращението чрез хемодиализа.

### **5. ФАРМОКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: пеницилини в комбинация, включително с инхибитори на бета-лактамазата; АТС код: J01CR02

##### Механизъм на действие

Амоксицилин е полусинтетичен пеницилин (бета-лактам антибиотик), който инхибира един или повече ензими (често наричани пеницилин-свързващи протеини, PBP's) в биосинтетичните пътища на пептидогликана на бактериите, който е съществен структурен компонент на клетъчната стена на бактериите. Потискането на синтеза на пептидогликан води до отслабване на клетъчната стена, което обикновено се следва от лизиране и смърт на клетката.

Амоксицилин е чувствителен на разграждането от бета-лактамази, произвеждани от резистентните бактерии, и, следователно, спектърът на активност на амоксицилин самостоятелно не включва микроорганизми, които произвеждат тези ензими.

Клавулановата киселина е бета-лактам, близък по структура с пеницилините. Тя инактивира някои от бета-лактамазните ензими и във връзка с това предотвратява инактивирането на амоксицилин. Самостоятелно клавулановата киселина не проявява клинично полезно антибактериално действие.





### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Определящ фактор за ефикасността на амоксицилин се счита времето над минималната инхибиторна концентрация ( $T > MIC$ ).

### Механизми на резистентност

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

- Инактивиране от тези бактериални бета-лактамази, които не се инхибират от клавулановата киселина, включително клас В, С и D.
- Преобразуване на РВРs, което намалява афинитета на антибиотика към целта.

Непроницаемостта на бактериите или механизмите на ефлуксна помпа може да доведат или да допринесат за бактериална резистентност, главно при Грам-отрицателните бактерии.

### Гранични стойности (Breakpoints)

Граничните стойности за МИК (MIC breakpoints) за амоксицин/клавуланова киселина са тези на Европейския комитет за определяне на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)).

| Микроорганизъм                                         | Гранични стойности на чувствителност ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Susceptibility Breakpoints ( $\mu\text{g/ml}$ )) |               |             |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|
|                                                        | Чувствителен                                                                                                | Интермедиерен | Резистентен |
| <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>              | $\leq 2$                                                                                                    | -             | $> 2$       |
| Коагулаза-отрицателни 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           | $> 2$       |
| <i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,4</sup>               | -                                                                                                           | -             | $> 8$       |
| Грам-отрицателни анаероби <sup>1</sup>                 | $\leq 4$                                                                                                    | 8             | $> 8$       |
| Грам-положителни анаероби <sup>1</sup>                 | $\leq 4$                                                                                                    | 8             | $> 8$       |
| Несвързани с щамове<br>гранични стойности <sup>1</sup> | $\leq 2$                                                                                                    | 4-8           | $> 8$       |

<sup>1</sup> Съобщените стойности са за концентрация амоксицилин. За целите на изпитването за чувствителност, концентрациите на клавуланова киселина са фиксирани на 2 mg/l.

<sup>2</sup> Съобщените стойности са за концентрация оксацилин.

<sup>3</sup> Цифрите за гранични стойности в таблицата се основават на граничните стойности за ампицилин.

<sup>4</sup> Граничните стойности при  $R > 8 \text{ mg/l}$  потвърждават, че всички изолати с механизми за резистентност са докладвани като резистентни.

<sup>5</sup> Граничните стойности в таблицата се основават на граничните стойности за бензилпеницилин.

Разпространението на резистентността за определени щамове може да варира географски и във времето, поради което е желателно да има регионална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се търси съвет от експерт, когато регионалното разпространение на резистентност е такова, че ползата от активното вещество е под въпрос при поне някои видове инфекции.

Микроорганизми, които обичайно са чувствителни



Аеробни Грам-положителни микроорганизми

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителни) £

Коагулаза-негативни стафилококи (метицилин-чувствителни)

*Streptococcus agalactiae*

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

*Streptococcus pyogenes* и други бета-хемолитични стрептококи

*Streptococcus viridans* група

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

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

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

Анаеробни микроорганизми

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella* spp.

Щамове, за които придобитата резистентност може да е проблем

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

*Enterococcus faecium* §

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

Микроорганизми с вродена резистентност

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

*Acinetobacter* sp.

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter* sp.

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas* sp.

*Serratia* sp.

*Stenotrophomonas maltophilia*

Други микроорганизми:

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetti*

*Mycoplasma pneumoniae*

§ Естествена интермедиерна чувствителност при отсъствие на придобит механизъм на резистентност.

£ Всички резистентни на метицилин стафилококи са резистентни на амоксицилин/клавуланова киселина.

<sup>1</sup> *Streptococcus pneumoniae*, които са резистентни на пеницилин, не трябва да се лекуват с тази форма (вижте точки 4.2 и 4.4).

<sup>2</sup> Щамове с намалена чувствителност са докладвани в някои държави на ЕС с честота по-





висока от 10%.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Амоксицилин и клавуланова киселина се дисоциират напълно във воден разтвор с физиологично рН. Двете активни вещества се абсорбират бързо и добре след перорално приложение. Абсорбцията на амоксицилин/клавуланова киселина е оптимална при прием на лекарствения продукт в началото на храненето. След перорално приложение бионаличността на амоксицилин и клавуланова киселина е приблизително 70%. Плазмените профили на двете активни вещества са сходни и времето за достигане на максимални плазмени концентрации ( $T_{max}$ ) и при двете е приблизително един час.

По-долу са представени фармакокинетичните резултати от проучване, при което амоксицилин/клавуланова киселина е прилаган на гладно на група здрави доброволци (500 mg/125 mg таблетките три пъти дневно).

| Средни ( $\pm$ SD) фармакокинетични параметри |              |                            |                    |                                |                  |
|-----------------------------------------------|--------------|----------------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|
| Приложено(и)<br>активно(и)<br>вещество(а)     | Доза<br>(mg) | $C_{max}$<br>( $\mu$ g/ml) | $T_{max}$ *<br>(h) | AUC (0-24h)<br>( $\mu$ g.h/ml) | $T_{1/2}$<br>(h) |
| Амоксицилин                                   |              |                            |                    |                                |                  |
| AMX/CA<br>500 mg/125 mg                       | 500          | 7,19<br>$\pm$ 2,26         | 1,5<br>(1,0-2,5)   | 53,5 $\pm$ 8,87                | 1,15 $\pm$ 0,20  |
| Клавуланова киселина                          |              |                            |                    |                                |                  |
| AMX/CA<br>500 mg/125 mg                       | 125          | 2,40<br>$\pm$ 0,83         | 1,5<br>(1,0-2,0)   | 15,72 $\pm$ 3,86               | 0,98 $\pm$ 0,12  |
| AMX – амоксицилин, CA – клавуланова киселина  |              |                            |                    |                                |                  |
| * Медианна (обхват)                           |              |                            |                    |                                |                  |

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

### Разпределение

Около 25% от общото количество на клавуланова киселина в плазмата и 18% от общото количество на амоксицилин в плазмата се свързва с протеините.

Привидният обем на разпределение е около 0,3-0,4 l/kg за амоксицилин и около 0,2 l/kg за клавулановата киселина.

След интравенозно приложение амоксицилин и клавулановата киселина се откриват в жлъчния мехур, коремните тъкани, кожата, мастната тъкан, мускулната тъкан, синовиалната и перитонеална течности, жлъчката и гноята. Амоксицилин не се разпределя достатъчно в цереброспиналната течност.

От проучванията при животни няма данни за значимо задържане в тъканите на лекарствено-производни вещества за никоя от двете съставки. Амоксицилин подобно на повечето пеницилини може да се открие в кърмата. Следи от клавуланова киселина могат също да се установят в кърмата (вижте точка 4.6).

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

### Биотрансформация



Амоксицилин частично се екскретира в урината като неактивна пеницилоева киселина в количества еквивалентни на 10 до 25% от началната доза. Клавулановата киселина екстензивно се метаболизира при хора и се елиминира в урината и изпражненията, и като въглероден диоксид в издишания въздух.

#### Елиминиране

Основният път на елиминиране за амоксицилин е чрез бъбреците, докато за клавулановата киселина то е както чрез бъбречен, така и по небъбречен механизъм.

Амоксицилин/клавуланова киселина има среден елиминационен полуживот от приблизително един час и общ клирънс от приблизително 25 l/h при здрави лица. Приблизително 60 до 70% амоксицилин и приблизително 40 до 65% от клавуланова киселина се екскретират непроменени в урината по време на първите 6 h след приложение на единична доза амоксицилин/клавуланова киселина 250 mg/125 mg или 500 mg/125 mg таблетки. Множество проучвания показват, че уринната екскреция е 50-85% за амоксицилин и между 27-60% за клавулановата киселина за 24-часов период. В частност за клавулановата киселина, най-голямото количество от лекарствения продукт се екскретира през първите 2 часа след приложение.

Едновременната употреба на пробенецид забавя екскрецията на амоксицилин, но не забавя бъбречната екскреция на клавулановата киселина (вижте точка 4.5).

#### Възраст

Елиминационният полуживот на амоксицилин е подобен за деца на възраст от около 3 месеца до 2 години, както и за по-големи деца и възрастни. При много малките деца (включително преждевременно родени) през първата седмица от живота интервалът на приложение не трябва да надвишава двукратно дневно приложение поради незрялост на бъбречните пътища за елиминиране. Тъй като пациентите в старческа възраст е по-вероятно да са с намалена бъбречна функция изборът на доза трябва да става внимателно и може да е полезно да се проследява бъбречната функция.

#### Пол

Полът няма значимо влияние върху фармакокинетиката както на амоксицилин, така и на клавуланова киселина след перорално приложение на амоксицилин/клавуланова киселина на здрави мъже и жени.

#### Бъбречно увреждане

Общият серумен клирънс на амоксицилин/клавуланова киселина намалява пропорционално с отслабването на бъбречната функция. Намалението на клирънса на продукта е по-изразено за амоксицилин, отколкото за клавулановата киселина, тъй като по-голяма част амоксицилин се екскретира чрез бъбречен път. Затова дозите при бъбречно увреждане трябва да предпазват от прекалено натрупване на амоксицилин докато поддържат достатъчни нива на клавулановата киселина (вижте точка 4.2).

#### Чернодробно увреждане

Дозирането при пациенти с чернодробно увреждане трябва да се извършва с внимание, а чернодробната функция да се проследява на равни интервали от време.

### **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.





Проучвания за токсичност с многократно прилагане, проведени при кучета с амоксицилин/клавуланова киселина, показват стомашно дразнене, повръщане и промяна в цвета на езика.

Не са провеждани проучвания за карциногенност с амоксицилин/клавуланова киселина или с някоя от неговите съставки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

ксантанова гума,  
хидроксипропилметилцелулоза,  
силициев диоксид (колоиден, безводен),  
силоид Al-1,  
захарин-натрий,  
сукцинова киселина,  
ароматизатори: ягода, лимон и праскова

### **6.2 Несъвместимости**

Няма

### **6.3 Срок на годност**

**Прах за изготвяне на перорална суспензия: 24 месеца**

След приготвяне на суспензията, същата е стабилна 7 дни при температура от 2°C до 8°C (в хладилник).

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява под 25°C, в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

След приготвяне суспензията трябва да се съхранява в хладилник (2-8°C), но без да се замразява.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Медоклав прах за перорална суспензия се доставя в кафяви стъклени бутилки, с алуминиева капачка с обкатка, съдържащи прах за изготвяне на 100 ml суспензия, когато се разтвори. Бутилката заедно с листовка за пациента и пластмасова мерителна лъжичка се доставят в картонена кутия.

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

Преди употреба трябва да се провери дали обкатката на капачката е интактна. Добавя се обем вода (както в посочено по-долу), обръща се и се разклаща добре.

Алтернативно, сипва се вода във бутилката малко под знака върху етикета на бутилката, обръща се и се разклаща добре, тогава се допълва с вода точно до знака, обръща се и отново се разклаща добре.

| Концентрация         | Обем вода за добавяне при разреждане (ml) | Краен обем разтворена перорална суспензия (ml) |
|----------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 125 mg/31,25 mg/5 ml | Добавя се до знака                        | 60                                             |



|  |    |     |
|--|----|-----|
|  | 74 | 80  |
|  | 92 | 100 |

Преди всяко дозиране бутилката трябва да се разклати добре.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos str., Limassol 3011, Кипър

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

Reg. №: 20000235

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

Дата на първо разрешаване: 06.06.2000 г.

Дата на последно подновяване: 19.10.2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

09/2017

