

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20210063
Разрешение №	62035 28-03-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алмексид 875 mg/125 mg филмирани таблетки  
Almexid 875 mg/125 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа амоксицилин трихидрат (amoxicillin trihydrate), еквивалентен на 875 mg амоксицилин (amoxicillin) и калиев клавуланат (potassium clavulanate), еквивалентен на 125 mg клавуланова киселина (clavulanic acid).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели до почти бели таблетки, с продълговата форма и делителна черта от двете страни.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за да разделяне на равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

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

Трябва да се обърне внимание на официалните указания за правилна употреба на антибактериалните средства.

### 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 отделната съставка.

За избора на дозата на Алмексид за лечение на отделната инфекция трябва да се имат предвид:

• очакваните патогени и вероятната им чувствителност към антибактериални средства (вж. точка 4.4);

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

Употребата на алтернативни форми на Алмексид (напр. такива, осигуряващи по-високи дози)



на амоксицилин и/или различни съотношения на амоксицилин към клавуланова киселина) трябва да се има предвид според необходимостта (вж. точки 4.4 и 5.1).

При възрастни и деца  $\geq 40$  kg тази форма на Алмексид осигурява обща дневна доза от 1 750 mg амоксицилин/250 mg клавуланова киселина при дозиране два пъти дневно и 2 625 mg амоксицилин/375 mg клавуланова киселина при дозиране три пъти дневно, когато се прилага, както е препоръчано по-долу.

При деца  $< 40$  kg тази форма на Алмексид осигурява максимална дневна доза от 1 000-2 800 mg амоксицилин/143-400 mg клавуланова киселина, когато се прилага, както се препоръчва по-долу. Ако се счете, че е необходима по-висока дневна доза на амоксицилин се препоръчва избор на друга форма на Алмексид за да се избегне прилагане на ненужно високи дневни дози на клавуланова киселина (вж. точки 4.4 и 5.1).

Продължителността на лечението трябва да се определи от повлияването на пациента. Някои инфекции (напр. остеомиелит) изискват по-голяма продължителност на лечението. Лечението не трябва да продължава повече от 14 дни без повторен преглед (вж. точка 4.4 относно продължителна терапия).

Възрастни и деца  $\geq 40$  kg

Препоръчителни дози:

- стандартна доза (за всички показания): 875 mg/125 mg два пъти дневно;
- по-висока доза (особено за инфекции като отит на средното ухо, синусит, инфекции на долните дихателни пътища и инфекции на пикочните пътища): 875 mg/125 mg три пъти дневно.

**Деца  $< 40$  kg**

Деца може да се лекуват с Алмексид таблетки, суспензии или педиатрични сашета.

Препоръчителни дози:

- 25 mg/3,6 mg/kg/ден до 45 mg/6,4 mg/kg/ден, разделени на две отделни дози;
- до 70 mg/10 mg/kg/ден, разделени на две отделни дози може да се обмислят за приложение при някои инфекции (например при отит на средното ухо, синусит и инфекции на долните дихателни пътища).

Тъй като таблетките не могат да се разделят, децата с телесно тегло по-малко от 25 kg не трябва да се лекуват с Алмексид таблетки.

Таблицата по-долу представя получената доза (mg/kg/телесно тегло) при деца с тегло 25 kg до 40 kg след прием на една таблетка от 875 mg/125 mg.

Телесно тегло [kg]	40	35	30	25	Препоръчителна еднократна доза [mg/kg телесно тегло] (вж. по-горе)
Амоксицилин [mg/kg телесно]	21,9	25	29,2	35	12,5 – 22,5 (до 35)



тегло] за еднократна доза (1 филмирана таблетка)					
Клавуланова киселина [mg/kg телесно тегло] за еднократна доза (1 филмирана таблетка)	3,1	3,6	4,2	5	1,8 – 3,2 (до 5)

Деца с телесно тегло под 25 kg за предпочитане трябва да се лекуват с Алмексид суспензия или педиатрични сашета.

Не са налични клинични данни за приложение на 7:1 формите на Алмексид в дози, по-високи от 45 mg/6,4 mg/kg/дневно при деца под 2 години.

Няма клинични данни за приложение на 7:1 формите на Алмексид при деца на възраст под 2 месеца. Препоръки за дозиране при тази възрастова група не могат да бъдат направени.

#### Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата.

#### Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) над 30 ml/min. При пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min, не се препоръчва приложение на формите на Алмексид със съотношение на амоксицилин към клавулановата киселина 7:1, тъй като няма налични препоръки за коригиране на дозата.

#### Чернодробно увреждане

Трябва да се дозира внимателно и редовно да се проследява чернодробната функция (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Начин на приложение

Алмексид е за перорално приложение.

Алмексид трябва да се приема по време на хранене, за свеждане до минимум на възможната стомашно-чревна непоносимост.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества, към които и да е 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-лактам продукт (напр. цефалоспорин, карбапенем или монобактам).

Анамнеза за жълтеница/чернодробно увреждане, дължащи се на амоксицилин/клавуланова киселина (вж. точка 4.8).

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

Преди започване на лечение с амоксицилин/клавуланова киселина, пациентът трябва да се разпита внимателно по отношение на предишни реакции на свръхчувствителност към



пеницилини, цефалоспорини или други бета-лактамни продукти (вж. точки 4.3 и 4.8). Сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (включително анафилактични 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 лица 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.

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.

В случай че се докаже, че инфекцията се дължи на амоксицилин-чувствителни микроорганизми, трябва да се обсъди преминаване от амоксицилин/клавуланова киселина на амоксицилин в съответствие с официалните указания.

Употребата на тази форма на Алмексид не е подходяща, когато е налице висок риск предполагаемите патогени да са с резистентност към бета-лактамни продукти, която не е меднирана от бета-лактамази, чувствителни на инхибиране от клавуланова киселина. Тази форма не трябва да се използва за лечение на пеницилин-резистентни *S. pneumoniae*.

При пациенти с увредена бъбречна функция или при такива, приемащи високи дози, може да се появят гърчове (вж. точка 4.8).

Лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се избягва при съмнение за инфекциозна мононуклеоза, тъй като при това заболяване след приложение на амоксицилин е наблюдавана появата на морбилиформен обрив.

Едновременна употреба на алопуринол по време на лечение с амоксицилин може да увеличи вероятността за алергични реакции от страна на кожата.

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

Появата на силно зачервен генерализиран еритем, съпроводен от пустула, в началото на лечението, може да е симптом на остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.8). Тази реакция налага спиране на лечението с Алмексид и е противопоказание за последващ прием на амоксицилин.

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се прилага внимателно при пациенти с данни за чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.8).

Събития от страна на черния дроб са съобщавани предимно при мъже и при пациенти в старческа възраст, и може да са свързани с продължително лечение. Тези събития са съобщавани много рядко при деца. При всички популации, признаците и симптомите обикновено се наблюдават по време на или малко след лечение, но в някои случаи може да не се извият до няколко седмици след преустановяване на лечението. Тези събития обикновено са обратими. Чернодробните събития може да са тежки и в изключително редки случаи са докладвани смъртни случаи. Тези събития почти винаги са наблюдавани при пациенти със сериозно подлежащо заболяване или приемащи едновременно лекарства, за които е известно, че имат потенциал за чернодробни ефекти (вж. точка 4.8).

Колит, свързан с приложението на антибиотици, е съобщаван при почти всички антибактериални продукти, включително при амоксицилин и може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ (вж. точка 4.8). По тази причина, при пациенти с диария по време на



или след лечение с антибиотици е важно да се има предвид тази диагноза. Ако се появи колит, свързан с приложението на антибиотици, лечението с амоксицилин/клавуланова киселина незабавно трябва да се преустанови, да се направи консултация с лекар и да се започне подходящо лечение. В този случай са противопоказани антиперисталтични лекарствени продукти.

По време на продължително лечение е препоръчително периодично да се оценяват органните и системни функции, включително бъбречната, чернодробната и хемопоетичната функция. Съобщавани са редки случаи на удължаване на протромбиновото време при пациенти, лекувани с амоксицилин/клавуланова киселина. При едновременно приложение с антикоагуланти се налага подходящо проследяване. Може да е необходимо коригиране на дозата на пероралните антикоагуланти за поддържане на желаното ниво на антикоагулация (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациенти с бъбречно увреждане дозата трябва да се коригира в зависимост от степента на увреждането (вж. точка 4.2).

При пациенти с намалено отделяне на урина (включително остро бъбречно увреждане) много рядко е наблюдавана кристалурия, главно при парентерално лечение. По време на прилагането на високи дози амоксицилин се препоръчва поддържане на достатъчен прием на течности и отделяне на урина, с цел да се намаляване на възможността за амоксицилинова кристалурия. При пациенти с катетър в пикочния мехур трябва да се провежда редовен визуален контрол (вж. точки 4.8 и 4.9). По време на лечение с амоксицилин трябва да се използват ензимни глюкозооксидазни методи при изследване за наличие на глюкоза в урината, тъй като с неензимни методи може да се получат фалшиво положителни резултати.

Наличието на клавуланова киселина в Алмексид може да причини неспецифично свързване на IgG и албумина с мембраните на червените кръвни клетки, водещо до фалшиво положителен тест на Кумбс.

Има съобщения за положителни резултати от теста, при използване на Platelia Aspergillus EIA тест на Bio-Rad Laboratories при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, за които след това е установено, че нямат инфекция с *Aspergillus*. Съобщавани са кръстосани реакции с не-*Aspergillus* полизахариди и полифуранози с Platelia Aspergillus EIA тест на Bio-Rad Laboratories. Следователно положителни резултати от теста при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, трябва да бъдат тълкувани 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 пеницилиновите антибиотици са използвани широко в практиката без съобщения за взаимодействие. Въпреки това, в литературата има описани случаи на повишено международно нормализирано съотношение (INR) при пациенти на поддържащо лечение с аценокумарол или варфарин и назначено лечение с амоксицилин. При необходимост от едновременно приложение, трябва внимателно да се проследяват протромбиновото време или международното нормализирано съотношение при добавяне или спиране на амоксицилин. Освен това, може да е необходимо коригиране на дозата на пероралните антикоагуланти (вж. точки 4.4 и 4.8).

#### **Метотрексат**

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

#### **Пробенецид**

Едновременна употреба на пробенецид не се препоръчва. Пробенецид намалява бъбречната тубулна секреция на амоксицилин. Едновременна употреба на пробенецид може да доведе до



удължаване на наличието и повишаване 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 в преддозовото ниво може да не представя точно промените в общата експозиция на МФК. Поради това, обикновено не е необходима промяна в дозата на микофенолат мофетил 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**

Проучвания при животни не показват преки или непреки вредни въздействия върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Ограничени данни за употребата на амоксицилин /клавуланова киселина по време на бременност при хора не показват повишен риск от вродени малформации. При проучване при жени с предтерминална преждевременна руптура на феталната мембрана се съобщава, че профилактичното лечение с амоксицилин /клавуланова киселина може да бъде свързано с повишен риск от некротизиращ ентереколит при новородени. Приложението на амоксицилин /клавуланова киселина по време на бременността трябва да се избягва, освен ако лекарят не прецени, че е необходимо.

##### **Кърмене**

Двете активни вещества се екскретират в кърмата (не са установени ефектите на клавулановата киселина върху кърмачето). В следствие на това, са възможни диария и гъбична инфекция на лигавиците при кърмачето, което може да наложи преустановяване на кърменето. Възможността за повишаване на чувствителността трябва да се вземе под внимание. Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва по време на кърмене само след преценка от лекуващия лекар на съотношението полза/риск.

#### **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 появят нежелани реакции (напр. алергични реакции, замаяване, гърчове), които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

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

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са диария, гадене и повръщане. Нежеланите лекарствени реакции, получени от клинични проучвания и от постмаркетинговото наблюдение с Алмексид, са изброени по-долу и са категоризирани съгласно MedDRA, по системо-органен клас. Използвана е следната терминология за класифициране на честотата на нежеланите лекарствени реакции.

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)

<b>Инфекции и инфестации</b>	
Кандидоза на кожата и лигавиците	Чести
Свърхрастеж на нечувствителни микроорганизми	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Обратима левкопения (включително неутропения)	Редки
Тромбоцитопения	Редки
Обратима агранулоцитоза	С неизвестна честота
Хемолитична анемия	С неизвестна честота
Удължаване на времето на кървене и на протромбиновото време <sup>1</sup>	С неизвестна честота
<b>Нарушения на имунната система<sup>10</sup></b>	
Ангионевротичен оток	С неизвестна честота
Анафилаксия	С неизвестна честота
Синдром, подобен на серумна болест	С неизвестна честота
Хиперсензитивен 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>Сърдечни нарушения</b>	
Синдром на Kounis	С неизвестна честота
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Диария	Много чести
Гадене <sup>3</sup>	Чести
Повръщане	Чести
Нарушено храносмилане	Нечести
Колит, свързан с приложението на антибиотици <sup>4</sup>	С неизвестна честота
Ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството	С неизвестна честота
Остър панкреатит	С неизвестна честота
Черен „космат“ език (black hairy tongue)	С неизвестна честота
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Повишаване 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 екзантемна пустулоза (AGEP) <sup>9</sup>	С неизвестна честота
Медикаментозна реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	С неизвестна честота
Линерна IgA болест	С неизвестна честота
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Асептичен менингит	С неизвестна честота
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Интерстициален нефрит	С неизвестна честота
Кристалурия <sup>8</sup> (включително остро бъбречно увреждане)	С неизвестна честота
<sup>1</sup> Вж. точка 4.4 <sup>2</sup> Вж. точка 4.4 <sup>3</sup> Появата на гадене е по-често при перорален прием на високи дози. Ако се появят реакции от страна на стомашно-чревния тракт, те могат да се намалят с прием на амоксицилин/клавуланова киселина по време на хранене. <sup>4</sup> Включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит (вж. точка 4.4) <sup>5</sup> Умерено повишаване на AST и/или ALT е установено при пациенти, лекувани с бета-лактамни антибиотици, но значението на тези промени не е изяснено. <sup>6</sup> Такива реакции са установени и след приложение на други пеницилини и цефалоспорици (вж. точка 4.4). <sup>7</sup> Ако се появи реакция на алергичен дерматит, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4). <sup>8</sup> Вж. точка 4.9 <sup>9</sup> Вж. точка 4.4 <sup>10</sup> Вж. точки 4.3 и 4.4	

#### 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:

Изпълнителна 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 водно-електролитния баланс. Наблюдавана е амоксицилинова кристалурия, в някои случаи водеща до бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Може да се наблюдават гърчове при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.4).



приемащи високи дози.

Има съобщения, че амоксицилин се утаява в катетъра на пикочния мехур, основно след интравенозно прилагане на високи дози. Трябва да се провежда редовен визуален контрол (вж. точка 4.4).

#### Лечение на интоксикация

Симптомите от страна на стомашно-чревния тракт могат да се лекуват симптоматично, като се обърне внимание на водно-електролитния баланс.

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Комбинация от пеницилини, включително бета-лактамазни инхибитори; АТС код: J01CR02

#### **Механизъм на действие**

Амоксицилин е полусинтетичен пеницилин (бета-лактам антибиотик), който инхибира един или повече ензими (често наричани пеницилин-свързващи протеини, PBPs) в пътя на биосинтеза на бактериалния пептидогликан, който е съществен структурен компонент на бактериалната клетъчна стена. Инхибирането на синтеза на пептидогликана води до отслабване на клетъчната стена, което обикновено се последва от клетъчно разграждане и смърт.

Амоксицилин е чувствителен към разграждане от бета-лактамазите, продуцирани от резистентните бактерии, поради което, спектърът му на действие не включва микроорганизми, които произвеждат тези ензими.

Клавулановата киселина е бета-лактамаз, структурно свързан с пеницилините. Тя инактивира някои бета-лактамазни ензими, като по такъв начин предотвратява инактивирането на амоксицилин. Клавулановата киселина самостоятелно не проявява клинично полезен антибактериален ефект.

#### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Времето над минималната инхибираща концентрация ( $T > \text{МИК}$ ) се счита за основният определящ фактор за ефикасността на амоксицилин.

#### Механизми на резистентност

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

- Инактивиране от тези бактериални бета-лактамази, които не са инхибирани от клавулановата киселина, включително клас В, С и D.
  - Изменение на PBPs, което намалява афинитета на антибактериалния продукт към таргета.
- Липсата на пермеабилитет на бактериите или механизмите на ефлукс помпата могат да причинят или да допринесат за бактериалната резистентност, особено при Грам-отрицателните бактерии.

#### Гранични стойности (Breakpoints)

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



Микроорганизъм	Гранични стойности на чувствителност ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Susceptibility Breakpoints ( $\mu\text{g/ml}$ ))		
	Чувствителни	Интермедиерни	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>	$\leq 2$	-	$> 2$
Коагулаза-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	$> 2$
<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	$> 8$
Критични граници, несвързани видове <sup>1</sup>	$\leq 2$	4-8	$> 8$

<sup>1</sup> Съобщените стойности са за концентрациите на амоксицилин. За целите на изследването на чувствителността концентрацията на клавулановата киселина е фиксирана на 2 mg/l.

<sup>2</sup> Съобщените стойности са за концентрациите на оксацилин.

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

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

<sup>5</sup> Стойностите на граничните стойности в таблицата се базират на граничните стойности за бензилпеницилин.

Разпространението на резистентността може да варира географски и във времето за определени видове и е желателно да има локална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси съвета на експерт, когато локалното разпространение на резистентност е такова, че ползата от лекарствения продукт при поне някои видове инфекции е под въпрос.

#### Микроорганизми, които обичайно са чувствителни

##### Аеробни Грам-положителни микроорганизми

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителен)§

##### Коагулаза-негативни стафилококи (метицилин-чувствителни)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*



*Streptococcus pyogenes* и други бета-хемолитични стрептококи  
Групата на *Streptococcus viridans*

**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.*

**Видове, при 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 липса на придобит механизъм на резистентност.

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

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

2 Щамове с намалена чувствителност са докладвани в някои страни в Европейския съюз с честота по-висока от 10%.

**5.2 Фармакокинетични свойства**



### Абсорбция

Амоксицилин и клавулановата киселина се дисоциират напълно във воден разтвор с физиологично рН. Двете активни вещества се абсорбират бързо и добре след перорално приложение. След перорално приложение бионаличността на амоксицилин и на клавулановата киселина е приблизително 70%. Плазмените профили на двете активни вещества са сходни и времето за достигане на върхова плазмена концентрация (T<sub>max</sub>) и при двете е приблизително един час.

По-долу са представени фармакокинетичните резултати от едно проучване, при което амоксицилин/клавуланова киселина (таблетки от 875 mg/125 mg два пъти дневно) е приложен на гладно при групи здрави доброволци.

Средни (± SD) фармакокинетични параметри					
Приложено (и) активно (и) вещество (а)	доза (mg)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	T <sub>max</sub> * (h)	AUC(0-24h) (µg.h/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)
<b>Амоксицилин</b>					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ±12,31	1,19 ±0,21
<b>Клавуланова киселина</b>					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
AMX – амоксицилин, CA – клавуланова киселина					
* Медиана (обхват)					

Серумните концентрации на амоксицилин и клавулановата киселина, достигнати с амоксицилин/клавуланова киселина са сходни с тези след перорално приложение на еквивалентни дози от самостоятелно приложени амоксицилин или клавуланова киселина.

Около 25% от общото количество на клавулановата киселина в плазмата и 18% от общото количество на амоксицилин в плазмата 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 клавулановата киселина.

След интравенозно приложение, амоксицилин и клавуланова киселина се установяват в жлъчния мехур, коремната тъкан, кожата, мастната тъкан, мускулните тъкани, синовиалната и перитонеалната тъкани, жлъчката и гнойта. Амоксицилин не се разпределя достатъчно в цереброспиналната течност.

От проучвания при животни няма доказателства за значимо задържане в тъканите на лекарствено-производни вещества за никоя от двете съставки. Амоксицилин, подобно на повечето пеницилини, може да се установи в кърмата. Следи от клавуланова киселина също могат да се открият в кърмата (вж. точка 4.6).

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



### **Биотрансформация**

Амоксицилин се екскретира частично в урината като неактивната пеницилоева киселина в количества, еквивалентни на 10 до 25% от началната доза. Клавулановата киселина се метаболизира екстензивно при човека и се отделя в урината и изпражненията и като въглероден диоксид в издишвания въздух.

### **Елиминиране**

Основният път на елиминиране на амоксицилин е през бъбреците, докато клавулановата киселина се елиминира както по бъбречни, така и по извънбъбречни механизми. Амоксицилин/клавуланова киселина има среден елиминационен полуживот от приблизително един час и среден общ клирънс приблизително 25 l/h при здрави лица. Приблизително 60 до 70% от амоксицилин и приблизително 40 до 65% от клавулановата киселина се екскретират непроменени в урината през първите шест часа след приложение на единична доза Алмексид 250 mg/125 mg или 500 mg/125 mg таблетки. В няколко проучвания е установено, че уринната екскреция е 50-85% за амоксицилин и между 27-60% за клавулановата киселина за период от 24 часа. За клавулановата киселина, най-голямо количество от лекарството се екскретира през първите два часа след приложение.

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

### **Възраст**

Елиминационният полуживот на амоксицилин е подобен при деца на възраст около 3 месеца до 2 години и при по-големи деца и възрастни. При много малките деца (включително преждевременно родени бебета) през първата седмица от живота интервалът на прилагане не трябва да надхвърля прилагане два пъти дневно поради незрялост на бъбречния път на елиминиране. Тъй като при пациентите в старческа възраст съществува по-голяма вероятност да имат намалена бъбречна функция, е необходимо внимание при избора на доза и може да е полезно да се проследява бъбречната функция.

### **Пол**

След перорално приложение на амоксицилин/клавуланова киселина при здрави мъже и жени полът не е оказал значимо влияние върху фармакокинетиката нито на амоксицилин, нито на клавулановата киселина.

### **Бъбречно увреждане**

Общият серумен клирънс на амоксицилин/клавуланова киселина намалява пропорционално с намаляването на бъбречната функция. Понижаването на лекарствения клирънс е по-изразено за амоксицилин, отколкото за клавулановата киселина, тъй като по-голяма част от амоксицилин се екскретира през бъбреците. Поради тази причина дозирането при бъбречно увреждане трябва да предотврати прекомерно натрупване на амоксицилин, като едновременно се поддържат подходящи нива на клавулановата киселина (вж. точка 4.2).

### **Чернодробно увреждане**

Дозирането при пациенти с чернодробно увреждане трябва да се извършва с внимание и чернодробната функция да се проследява редовно.

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

Неклиничните данни не показват определен риск за хората въз основа на проучванията за фармакологична безопасност, генотоксичност и репродуктивна токсичност.



Проучвания за токсичност при многократно прилагане, проведени при кучета, с амоксицилин/клавуланова киселина показват стомашно дразнене и повръщане, както 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**

*Ядро на таблетката*

Безводен колоиден силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Талк

Повидон К25

Микрокристална целулоза

Кросповидон

*Филмово покритие на таблетката*

Триетил цитрат

Титанов диоксид (E171)

Хипромелоза

Талк

Етилцелулоза, водна дисперсия

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

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

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Да не се съхранява над 30°C.

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

Блистери от PVC/Алуминий/Полиамид ламинат с покритие от алуминиево фолио, наречени студено формовани алуминиеви блистери (CFB) и алуминиеви ленти, съдържащи 6, 10, 14, 15, 20, 24, 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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

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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Германия



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

Регистрационен №: 20210063

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

Дата на първо разрешаване: 08.03.2021

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

02/2023

