

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амоксиклав 400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия  
Amoksiklav 400 mg/57 mg/5 ml powder for oral suspension

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010639
Разрешение №	11-17641/25.04.2012
Одобрение №	/

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 5 ml от пероралната суспензия (1 мерително устройство) съдържат 400 mg амоксицилин (*amoxicillin*) под формата на амоксицилин трихидрат (*amoxicillin trihydrate*) и 57 mg клавуланова киселина (*clavulanic acid*) под формата на калиев клавуланат. Съотношението е 7:1.

За пълния списък с помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

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

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Амоксиклав е предназначен за лечение на следните инфекции при деца и възрастни (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 диагностицирани)
- Извънболнична пневмония
- Цистит
- Пиелонефрит
- Инфекции на кожата и меките тъкани и по-специално целулит, ухапвания от животни и тежки дентални абсцеси с прогресиращ целулит
- Инфекции на костите и ставите, по-специално остеомиелит

Необходимо е да се вземат под внимание официалните местни ръководства за правилна употреба на антибактериалните средства.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозите са изразени по-надолу като съдържание общо на амоксицилин/клавуланова киселина, освен когато дозата се отнася за единия от компонентите.

Дозата Амоксиклав, която се препоръчва за лечение при една инфекция, трябва да се установи, 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.



Ако е необходимост, да се обмисли за използването на алтернативни лекарствени форми на Амоксиклав (например тези, при които има по-високи концентрации амоксицилин и/или различни съотношения на амоксицилин/клавуланова киселина) (вж. точки 4.4 и 5.1).

За възрастни и деца  $\geq 40$  kg, тази форма на Амоксиклав предоставя обща дневна доза от 1750 mg амоксицилин/250 mg клавуланова киселина при прилагане на дозата два пъти дневно и 2625 mg амоксицилин/375 mg клавуланова киселина при прилагане на дозата три пъти дневно, когато се приема, както е препоръчано по-долу. За деца  $< 40$  kg, тази формула на Амоксиклав предоставя максимална дневна доза от 1000-2800 mg амоксицилин/143-400 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 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 продължава повече от 14 дни без преглед (вж. точка 4.4 относно продължителното лечение).

#### Деца $< 40$ kg

Деца могат да бъдат лекувани със суспензия, таблетки или сашета за деца амоксицилин/клавуланова киселина.

Препоръчителни дози:

- 25 mg/3,6 mg до 45 mg/6,4 mg/kg телесно тегло/ден, разпределени в два приема.
- до 70 mg/10 mg/kg/ден, разпределени в два отделни приема могат да се приемат при някои инфекции (като възпаление на средното ухо, синусит и инфекции на долните дихателни пътища).

Няма клинични данни за лекарствени форми Амоксиклав 7:1 по отношение на дози, по-високи от 45 mg/6,4 mg на килограм на ден при деца под 2 години.

Няма клинични данни за пациенти на възраст под 2 месеца. Ето защо не могат да се дадат препоръчителни дозировки за тази възрастова група..

#### Възрастни и деца $\geq 40$ kg

Тази суспензия обикновено не се препоръчва за възрастни и деца с тегло над 40 kg. Ако се използва, препоръчителните дози трябва да бъдат:

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

#### Пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата.

#### Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) по-голям от 30 ml/min).

Този лекарствен продукт (в съотношение 7:1 на амоксицилин към клавуланова киселина) не се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс  $< 30$  ml/min (0,5 ml/sec), тъй като няма възможност за коригиране на дозата.

#### Пациенти с чернодробно увреждане

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

#### Начин на приложение





Амоксиклав е за перорална употреба.

Да се прилага в началото на храненето, за да се сведе до минимум потенциалната 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 перорална лекарствена форма.

Разклаща се, за да се разбие прахът, добавя се вода, както е указано, обръща се и се разклаща. Суспензията 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 пеницилинови антибиотици или към някое от помощните вещества

Анамнеза за тежка реакция на свръхчувствителност от бърз тип (напр. анафилаксия към други бета-лактами (напр. цефалоспорин, карбапенем или монобактам)

Анамнеза за жълтеница или чернодробно увреждане асоциирани с амоксицилин/клавуланова киселина (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 подробна анамнеза по отношение на предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспоринови или други бета-лактами средства (вж. точки 4.3 и 4.8).

Съобщава се за сериозни, а понякога и летални реакции на свръхчувствителност (анафилактоидни реакции) при пациенти, на които се провежда терапия с пеницилин. Има по-голяма вероятност тези реакции да се появят при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин и атопични пациенти. Ако възникне алергична реакция, терапията с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се прекрати и да се назначи подходящо алтернативно лечение.

В случай, че е доказано, че инфекцията се дължи на чувствителен(-и) към амоксицилин микроорганизъм(-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-лактами средства, 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. 4.8).

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се избягват, ако има съмнение за инфекциозна мононуклеоза, тъй като появата на морбилиформен обрив се свързва с това състояние след употреба на амоксицилин.

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 генерализиран еритем в началото на лечението, придружен от висока температура и 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 нарушения главно при мъже и пациенти в старческа възраст, които могат да са свързани с продължително лечение. За такива събития се съобщава много рядко и при деца. Във всички популации признаците и симптомите обикновено се появяват по време на или непосредствено след спиране на лечението, но в някои случаи може да не се изиявят до няколко седмици след спиране на лечението. Те обикновено са обратими. Чернодробните нарушения 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 едновременно 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 свързан с приема на антибиотици колит, вариращ по тежест от лек до животозастрашаващ. (вж. точка 4.8). Затова е важно да бъде разпозната диагнозата при пациенти, получили диария по време 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.

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

Рядко се съобщава за удължаване на протромбиновото време при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина. Трябва да се прави подходящо проследяване, когато е предписан едновременно прием на антикоагуланти. Може да е необходима корекция на дозата на пероралните антикоагуланти, за да се поддържа желаният ефект на противосъсирване (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).

Много рядко при пациенти с намалено отделяне на урина се наблюдава кристалурия, главно при парентерална терапия. При приложение на високи дози амоксицилин се препоръчва поддържане на задоволителен прием на течности и отделяне на урина, за да се намали вероятността от кристалурия. При пациенти с катетър в пикочния мехур трябва да се прави редовна проверка на проходимостта (вж. 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.

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

##### *Перорални антикоагуланти*

Пероралните антикоагуланти и пеницилиновите 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 отделянето на метотрексат, което да причини евентуално увеличаване на токсичността.

##### *Пробенецид*

Едновременното приложение на пробенецид не се препоръчва. Пробенецид намалява бъбречната тубулната секреция на амоксицилин. Едновременната употреба с Амоксиклав може да доведе до повишени кръвни нива на амоксицилин, но не и на клавуланова киселина.

#### **4.6 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 (няма данни 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. Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва 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**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това може да възникнат нежелани реакции (напр. алергични реакции, замаяност и гърчове), които могат да повлияят на способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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 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)

##### 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)  
тромбоцитопения

обратима агранулоцитоза

С неизвестна честота хемолитична анемия

удължаване на времето на кръвене и протромбиновото време (вж. точки 4.4 и 4.5)

##### Нарушения на имунната система (вж. точка 4.4)

ангионевротичен оток

С неизвестна честота анафилаксия

синдром наподобяващ серумна болест

алергичен васкулит

##### Нарушения на нервната система

Нечести замайване

главоболие

С неизвестна честота обратима хиперактивност

гърчове (вж. точка 4.4)

##### Стомашно-чревни нарушения

гадене (по-често се свързва с по-високи перорални дози). Ако

стомашно-чревните реакции са очевидни, те могат да бъдат

Чести намалени, като Амоксиклав се приема в началото на храненето.

повръщане

диария

Нечести нарушено храносмилане

колит, свързан с приема на антибиотик (включително

псевдомембранозен колит и хеморагичен колит, вижте точка 4.4).

черен „космат“ език

С неизвестна честота оцветяване на зъбите. За повърхностно оцветяване на зъбите се съобщава много рядко при деца. Добрата хигиена на устната кухина може да помогне за предотвратяване на промяната на цвета на зъбите, тъй като обикновено то може да бъде отстранено с четка.



#### 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 цефалоспорици, 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 пруритус уртикария
Редки	еритема мултиформе синдром на Stevens-Johnson токсична епидермална некролиза
С неизвестна честота	булозен ексфолиативен дерматит остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), (вж. точка 4.4)

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота	интерстициален нефрит кристалурия (вж. точка 4.4)
----------------------	--

### **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 кристалурия на амоксицилин, която в някои случаи води 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 уринарни катетри, предимно след интравенозно приложение на големи дози. Трябва да се прави редовна проверка на проходимостта на катетрите (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 вкл. бета-лактамазни инхибитори  
ATC код: J01CR02

#### **Механизъм на действие**





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

Клавулановата киселина има бета-лактам пръстен, структурно присъщ на пеницилините. Той инактивира някои бета-лактамазни ензими и защитава амоксицилин от инактивиране. Клавулановата 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).

Организъм	Гранични стойности на чувствителност ( $\mu g/ml$ )		
	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 с 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.

<b>Обикновено чувствителни видове</b>
<u>Грам-положителни аероби</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-чувствителни) £ <i>Streptococcus agalacticae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> и други бета-хемолитични стрептококи <i>Streptococcus viridans</i> група  <u>Грам-отрицателни аероби</u> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>  <u>Анаероби</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<b>Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблемна</b>
<u>Грам-положителни аероби</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$  <u>Грам-отрицателни аероби</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<b>Резистентни микроорганизми</b>
<u>Грам-отрицателни аероби</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>  <u>Други микроорганизми</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>



§ Естествена 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 (T<sub>max</sub>) във всеки случай е около един час. Фармакокинетичните резултати от изпитване, при което амоксицилин/клавуланова киселина (875 mg /125 mg таблетки, приемани два пъти дневно) е прилаган на гладно на групи от здрави доброволци, са представени по-долу.

Средни (□ SD) фармакокинетични параметри					
Приложено(-и) активно(-и) вещество(-а)	Доза	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> *	AUC (0-24h)	T <sub>1/2</sub>
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Амоксицилин					
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
Клавуланова киселина					
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 (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 жлъчния мехур, коремната тъкан, кожата, мазнините, тъкани, мускулната тъкан, синовиалната и перитонеалната течност, жлъчния секрет и гнойта. Амоксицилин не се разпространява достатъчно 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 от 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 до 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 въздействие 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 токсичността след многократно приложение, проведени при кучета с амоксицилин/клавуланова киселина показват дразнене на стомаха и повръщане, и потъмнял език.



Не са провеждани проучвания за канцерогенност с амоксицилин/клавуланова киселина.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Безводна лимонена киселина  
Натриев цитрат  
Микрокристална целулоза  
Кармелоза натрий  
Ксантанова гума  
Колоиден безводен силициев диоксид  
Ароматизатор вишна  
Захарин натрий  
Манитол.

### 6.2 Несъвместимости

Няма известни.

### 6.3 Срок на годност

2 години

Да не трябва да се използва след срока на годност, означен върху опаковката.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Прахът за перорална суспензия да се съхранява при температура под 25 ° C на сухо място.

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

Веднага след употреба бутилката да се затваря добре.

### 6.5 Данни за опаковката

Суспензията Амоксиклав е налична в бутилки (кафяви, от стъкло хидролитичен клас III) с полимерна капачка на винт, съдържащи прах за приготвяне на 35 ml, 70 ml или 140 ml перорална суспензия. В кутията е приложено мерително устройство – прозрачна спринцовка от полиетилен (LDPE) с градуирано бутало (от полистирен-PS). Едно мерително устройство съдържа 5 ml.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

#### Приготвяне на перорална суспензия:

Преди употреба проверете дали уплътнението на капачката е здраво. Разклатете бутилката, за да разбие праха. Добавете обема вода (както е посочено по-долу) на две порции (първо до 2/3, а след това до знака), като разклащате добре след всяка порция. Разклащайте добре съдържанието на бутилката преди всеки прием.

	Обем на водата, който трябва да се добави за разтваряне (ml)
<b>35 ml</b> Амоксиклав перорална суспензия 400 mg/57 mg/5 ml	29.5
<b>70 ml</b> Амоксиклав перорална суспензия 400 mg/57 mg/5 ml	59
<b>140 ml</b> Амоксиклав перорална суспензия 400 mg/57 mg/5 ml	118



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

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

20010639

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

Първо разрешаване: 18.06.2001

Първо подновяване на разрешението за употреба: 05.12.2006

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

06/2011

