КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амоксиклав ES 600 mg/42,9 mg/5 ml прах за перорална суспензия
Amoksiklav ES 600 mg/42.9 mg/5 ml powder for oral suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След приготвяне, всеки ml суспензия (съответстващо на 0,3 g прах) съдържа 120 mg амоксицилин (като amoxicillin trihydrate) и 8,58 mg клавуланова киселина (като potassium clavulanate).
След приготвяне, всеки 5 ml суспензия съдържа 600 mg амоксицилин (като *amoxicillin trihydrate*) и 42,9 mg клавуланова киселина (като калиев клавуланат).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие
След приготвяне, всеки ml суспензия (съответстваща на 0,3 g прах) съдържа 0,0034 mg бензилов алкохол, по-малко от 0,0008 mg етанол и по-малко от 0,0000034 mg сулфит.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия
Бял до жълтеникаво бял прах.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рев. № 20210069
Разрешение № BG/MA/MP-53752
Одобрение № ...../08. 03. 2021

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Амоксиклав ES е показан за лечение на следните инфекции при деца на възраст най-малко 3 месеца и с телесно тегло по-малко от 40 kg, които са причинени или се счита, че е възможно да са причинени от пеницилин-резистентни *Streptococcus pneumoniae* (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1):

- остър отит на средното ухо
- пневмония, придобита в обществото

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Дозата Амоксиклав ES, 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.

Лечението не трябва да продължава повече от 14 дни без повторен преглед (относно продължителна терапия вж. точка 4.4).

Възрастни и деца ≥ 40 kg
Няма опит с приложението на Амоксиклав ES при възрастни и деца ≥ 40 kg и поради тази причина не може да се препоръча дозиране.

Деца < 40 kg (на възраст ≥ 3 месеца)
Препоръчителната доза на Амоксиклав ES е 90/6,4 mg/kg/дневно, в две отделни дози.

Няма клинични данни относно приложение на Амоксиклав ES при деца на възраст под 3 месеца.

Бъбречно увреждане
Не се налага корекция на дозата при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) по-голям от 30 ml/min.
При пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min, не се препоръчва приложение на Амоксиклав ES, 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
Амоксиклав ES е за перорално приложение.

Лекарството трябва да се приема по време на хранене, за да се сведе до минимум възможната стомашно-чревна непоносимост. След прием на суспензията, пациентите трябва да изпият една чаша с вода.

Разклаща се, за да се разбие прахът, добавя се вода, както е указано, обръща се и се разклаща. Разклатете бутилката преди приемане на всяка доза.
За указания относно приготвянето на лекарствения продукт преди приложение, вж. точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към някои пеницилинови антибиотици или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Анамнеза за тежка реакция на свръхчувствителност от бърз тип (напр. анафилаксия към други бета-лактамни (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, цефалоспорини или други бета-лактамни средства (вж. точки 4.3 и 4.8).

Съобщават се сериозни и понякога с летален изход реакции на свръхчувствителност (включително анафилактоидни и тежки кожни нежелани реакции) при пациенти на лечение 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.

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

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

Едновременна 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 ES и е противопоказание за последващо приложение на амоксицилин.

Амоксицилин/калвуланова киселина трябва да се прилага внимателно при пациенти с данни за чернодробно увреждане (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 изявят до няколко седмици след спиране на лечението. Те обикновено са обратими.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 едновременен прием на лекарства, за които е известно, че е възможно да въздействат на черния дроб (вж. точка 4.8).

При почти всички антибактериални средства, включително амоксицилин, се съобщава за 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, амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се преустанови незабавно, 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 едновременен 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).

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. точка 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 ES 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.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дневна максимална доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

В 5 ml суспензия от това лекарство се съдържат 0,017 mg бензилов алкохол (което съответства на 1,5 g прах). Бензиловият алкохол може да предизвика алергични реакции. Повишен риск,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

поради акумулиране при малки деца (под 3-годишна възраст). Големите обеми трябва да се използват с повишено внимание и само ако е необходимо, особено при лица с чернодробно или бъбречно увреждане, при бременни или кърмещи жени поради риск от натрупване или токсичност (метаболитна ацидоза).

В 5 ml суспензия от това лекарство се съдържат по-малко от 0,004 mg алкохол (етанол) (което съответства на 1,5 g прах). Това количество в 5 ml от лекарството е еквивалентно на по-малко от 1 ml бира или 1 ml вино.
Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има забележими ефекти.

В 5 ml суспензия от това лекарство се съдържат по-малко от 0,000017 mg сулфит (което съответства на 1,5 mg прах). Това в редки случаи може да причини сериозни реакции на свръхчувствителност и бронхоспазъм.

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 тубулна секреция на амоксицилин. Едновременната употреба на пробенецид може да доведе до повишени кръвни нива на амоксицилин, но не и на клавуланова киселина.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

постналното 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. Трябва да се вземе предвид възможността за сенсибилизация. 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 на Амоксиклав ES, подредени по системо-органните класове на MedDRA, са изброени по-долу.

Използвана е следната терминология за класифициране на възникването на нежелани реакции.
Много чести (≥1/10)
Чести (≥1/100 до <1/10)
Нечести (≥1/1000 до <1/100)
Редки (≥1/10 000 до <1/1000)
Много редки (<1/10 000)
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Инфекции и инфестации	
Кожно-лигавична кандидоза	Чести
Свръхрастеж на нечувствителни организми	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Обратима левкопения (включително неутропения)	Редки
Тромбоцитопения	Редки
Обратима агранулоцитоза	С неизвестна

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	честота
Хемолитична анемия	С неизвестна честота
Удължаване на времето на кървене и протромбиновото време[1]	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система[11]	
Ангионевротичен оток	С неизвестна честота
Анафилаксия	С неизвестна честота
Синдром наподобяващ серумна болест	С неизвестна честота
Алергичен васкулит	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Замайване	Нечести
Главоболие	Нечести
Обратима хиперактивност	С неизвестна честота
Гърчове[2]	С неизвестна честота
Асептичен менингит	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	
Диария	Чести
Гадене[3]	Чести
Повръщане	Чести
Нарушено храносмилане	Нечести
Колит, свързан с антибиотик[4]	С неизвестна честота
Черен „космат“ език	С неизвестна честота
Оцветяване на зъбите[5]	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения	
Повишения на AST и/или ALT[6]	Нечести
Хепатит[7]	С неизвестна честота
Холестатична жълтеница[7]	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан[8]	
Кожен обрив	Нечести
Пруритус	Нечести
Уртикария	Нечести

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Еритема мултиформе	Редки
Синдром на Stevens-Johnson	С неизвестна честота
Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота
Булозен ексфолиативен дерматит	С неизвестна честота
Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)[10]	С неизвестна честота
Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Интерстициален нефрит	С неизвестна честота
Кристалурия[9]	С неизвестна честота

[1] Вж. точка 4.4
[2] Вж. точка 4.4
[3] 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 Амоксиклав ES по време на хранене.
[4] Включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит (вж. точка 4.4)
[5] Много рядко е съобщавано за повърхностна промяна в цвета на зъбите при деца. Добрата хигиена на устната кухина може да предотврати промяната в цвета на зъбите, тъй като тази промяна обичайно може да се отстрани чрез миене на зъбите
[6] Умерено повишаване на AST и/или ALT е установено при пациенти, лекувани с бета-лактамни антибиотици, но значението на тези промени не е изяснено.
[7] Такива реакции са установени и след приложение на други пеницилини и цефалоспорини (вж. точка 4.4).
[8] Ако се появи алергичен дерматит, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).
[9] Вж. точка 4.9
[10] Вж. точка 4.4
[11] Вж. точки 4.3 и 4.4.

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

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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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/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; АТС код: J01CR02.

Механизъм на действие
Амоксицилин е полусинтетичен пеницилин (бета-лактамен 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.

Амоксициклин 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-лактам, структурно свързан с пеницилините. Тя инактивира някои бета-лактамазни ензими и защитава амоксицилин от инактивиране. Клавулановата киселина самостоятелно не оказва клинично полезен антибактериален ефект.

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

Механизми на резистентност
Двата основни механизми на резистентност към амоксицилин/клавуланова киселина са:

- Инактивиране от тези бактериални бета-лактамази, които сами не се инхибират от клавуланова киселина, включително и клас B, C и D.
- Промяна на ПСП, което намалява афинитета на антибактериалния агент към мишената.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 (µg/ml)		
	Чувствителни	Междинни	Резистентни
Haemophilus influenzae[1]	≤ 1	-	> 1
Moraxella catarrhalis[1]	≤ 1	-	> 1
Staphylococcus aureus[2]	≤ 2	-	> 2
Streptococcus A, B, C, G[4]	≤ 0,25	-	> 0,25
Streptococcus pneumoniae[3]	≤ 0,5	1-2	> 2

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 Граничните стойности в таблицата са на база на граничните стойности на бензилпеницилин.

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

Обикновено чувствителни видове
Грам-положителни аероби *Staphylococcus aureus (*метицилин-чувствителен)£ *Streptococcus pneumoniae*[1] *Streptococcus pyogenes* и други бета-хемолитични стрептококи Грам-отрицателни аероби *Haemophilus influenzae*[2] *Moraxella catarrhalis*
Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблемна
Грам-отрицателни аероби *Klebsiella pneumoniae*
Резистентни микроорганизми
Грам-отрицателни аероби *Legionella pneumophila*

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Други микроорганизми *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*
£ Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни към амоксицилин/клавуланова киселина [1] Тази форма на амоксицилин/клавуланова киселина е подходяща за лечение на *Streptococcus pneumoniae*, които са резистентни към пеницилин само за одобрените показания (вж. точка 4.1). [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 pH. И двете компоненти бързо и добре се резорбират при перорално приложение. 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 (Tmax) във всеки случай е около един час.

Средните (± SD) фармакокинетични параметри са дадени по-долу за амоксицилин/клавуланова киселина, прилагани при 45 mg/3,2 mg/kg на всеки 12 часа при педиатрични пациенти.

Средни (± SD) фармакокинетични параметри				
Приложено(-и) активно(-и) вещество(-а)	Cmax	Tmax *	AUC (0-24h)	T 1/2
	(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
Амоксицилин				
амоксицилин/клавуланова киселина в доза 45 mg/kg AMX и 3,2 mg/kg CA на всеки 12 часа	15,7 ± 7,7	2,0 (1,0-4,0)	59,8 ± 20,0	1,4 ± 0,35
Клавуланова киселина				
амоксицилин/клавуланова киселина в доза 45 mg/kg AMX и 3,2 mg/kg CA на всеки 12 часа	1,7 ± 0,9	1,1 (1,0-4,0)	4,0 ± 1,9	1,1 ± 0,29
AMX – амоксицилин, CA – клавуланова киселина * Медиана (обхват)				

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 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).

Биотрансформация
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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 промяна в цвета на езика.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с Амоксиклав ES или отделните му компоненти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина
Натриев цитрат
Микрокристална целулоза
Кармелоза натрий
Ксантанова гума
Силициев диоксид, колоиден безводен
Силициев диоксид
Аромат на малина (съдържащ изкуствен аромат, царевичен малтодекстрин, пропиленгликол, глицерил триацетат, бензилов алкохол, етанол и натрий)
Аромат на портокал (съдържащ естествен и изкуствен аромат, царевичен малтодекстрин, царевично нишесте, натрий и сулфит)
Аромат на карамел (съдържащ изкуствен аромат, царевичен малтодекстрин, триетил ацетат, етанол и натрий)
Захарин натрий (E954)

6.2 Несъвместимости

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Сух прах: 2 години
Разтворена суспензия: 10 дни
Разтворената суспензия трябва да се съхранява в хладилник (2°C - 8 °C) и да се използва в рамките на 10 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. За условията на съхранение след приготвяне на лекарствения продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от кафяво стъкло (тип III) от 100 или 180 ml, затворени с капачка на винт от HDPE и опаковани с мерителна LDPE пипета с бутало от полистирол. Общият обем на мерителната пипета е от 0,4 до 5 ml. Всяко отпечатано деление в синьо показва 0,1 ml.

1 бутилка от 17,30 g прах (за приготвяне на 50 ml суспензия)
1 бутилка от 33,10 g прах (за приготвяне на 100 ml суспензия)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди употреба проверете дали уплътнението на капачката е здраво. Разклатете бутилката, за да разбиете праха. Добавете приблизително 2/3 от общото количество вода за разтваряне (вж. таблицата по-долу) и разклатете добре, за да разтворите праха. Добавете останалата част от водата и отново разклатете добре.
Друг начин на разтваряне: Разклатете бутилката, за да разбиете праха. Напълнете бутилката с вода точно под маркировката на етикета на бутилката. Затворете капачката, обърнете бутилката и разклатете добре. След това добавете вода към бутилката точно до маркировката. Затворете отново капачката, обърнете бутилката и разклатете добре.
След приготвяне лекарственият продукт е почти бяла до жълта, хомогенна суспензия.

Количество на активното вещество в дозова единица	Обем вода, който да се прибави при приготвяне на суспензията (ml)	Краен обем на приготвената перорална суспензия (ml)
600 mg/42,9 mg/5 ml	45	50
600 mg/42,9 mg/5 ml	86	100

Разклатете бутилката добре преди прием на всяка доза.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57,
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2020

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *