

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. № 20170171	
Разрешение №	62303 / 26-04-2023
BG/MA/MP/.....
Събрания №/.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕДОКЛАВ БИС 400 mg/57 mg/5 ml прах за перорална суспензия
MEDOCLAV BIS 400 mg/57 mg /5ml powder for oral suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 ml от пероралната суспензия съдържат 400 mg амоксицилин (amoxicillin) (като амоксицилин трихидрат (amoxicillin trihydrate)) и 57 mg клавуланова киселина (clavulanic acid) (като калиев клавуланат (potassium clavulanate)).

1 ml от пероралната суспензия съдържа 80 mg амоксицилин (като амоксицилин трихидрат) и 11,4 mg клавуланова киселина (като калиев клавуланат).

Помощно вещество с известно действие: захароза и калий.

5 ml от пероралната суспензия съдържа 2,085 mg захароза. 1 ml от пероралната суспензия съдържа 0,417 mg захароза.

5 ml от пероралната суспензия съдържа 11.15 mg калий (0.3 mmol). 1 ml от пероралната суспензия съдържа 2.23 mg калий (0.06 mmol).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия.

Бял до почти бял свободно сипещ се прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

МЕДОКЛАВ БИС е показан за лечение на следните инфекции при деца и възрастни (вижте точки 4.2, 4.5 и 5.1):

- Остър бактериален синусит (адекватно диагностициран)
- Остър отит на средното ухо
- Остри екзацербации на хроничен бронхит (адекватно диагностициран)
- Придобита в обществото пневмония
- Цистит
- Пиелонефрит
- Инфекции на кожата и меките тъкани, в частност целулит, ухапвания от животни, тежък зъбен абцес с разпространяващ се целулит.
- Инфекции на костите, в частност остеомиелит.

Трябва да се отчетат официалните насоки за правилна употреба на антибактериални агенти.

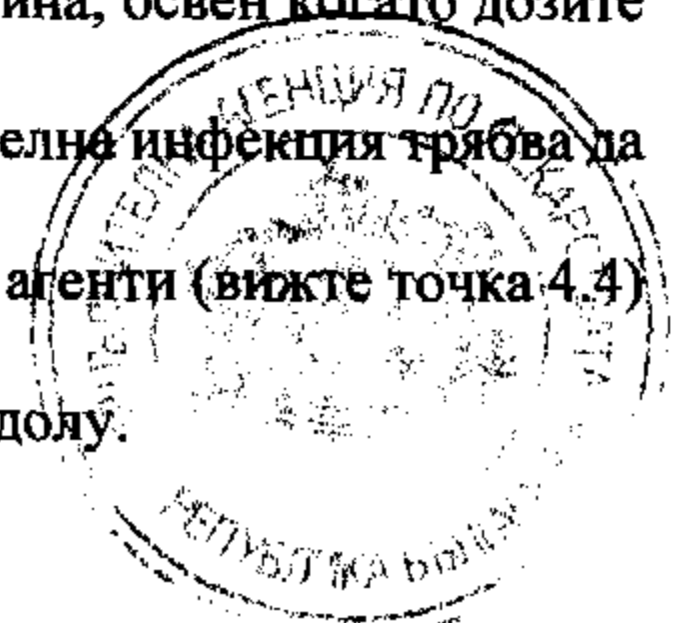
4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозите са изразени съобразно количеството амоксицилин/ клавуланова киселина, освен когато дозите са посочени спрямо всяка индивидуална съставка.

За избора на доза амоксицилин/ клавуланова киселина за лечение на всяка отделна инфекция трябва да се има предвид следното:

- Очакваните патогени и вероятната им чувствителност към антибактериални агенти (вижте точка 4.4)
- Тежестта и мястото на инфекцията
- Възрастта, теглото и бъбречната функция на пациента, както е посочено по-долу.



Употребата на алтернативни форми на амоксицилин/ клавуланова киселина (например такива, които предоставят по-висока доза на амоксицилин и/или различно съотношение на амоксицилин към клавуланова киселина) трябва да бъдат отчетени при необходимост (вижте точки 4.4 и 5.1).

При деца < 40 kg тази форма на амоксицилин/ клавуланова киселина осигурява максимална дневна доза от 1000 – 2800 mg амоксицилин/ 143 – 400 mg клавуланова киселина, когато се приема спрямо посочените по-долу препоръки. Ако се прецени, че е необходима по-висока дневна доза амоксицилин, се препоръчва да се приложи друг продукт с амоксицилин/ клавуланова киселина, за да се избегне ненужен прием на високи дневни дози клавуланова киселина (вижте точки 4.4 и 5.1).

Продължителността на лечението трябва да бъде определена от отговора на пациента. Някои инфекции (като остеомиелит) изискват по-дълго лечение. Лечението не трябва да продължава по-дълго от 14 дни без повторен преглед (вижте точка 4.4 относно продължително лечение).

Възрастни и деца \geq 40 kg трябва да бъдат лекувани с формите амоксицилин/ клавуланова киселина, предназначени за възрастни.

Деца < 40 kg

- 25 mg/3.6 mg/kg/дневно до 45 mg/6,4 mg/kg/дневно два пъти дневно като две отделни дози;
- до 70 mg/10 mg/kg/дневно два пъти дневно като две отделни дози могат да бъдат обмислени при някои инфекции (като отит на средното ухо, синусит и инфекции на долните дихателни пътища).

Деца могат да бъдат лекувани с амоксицилин/ клавуланова киселина таблетки или суспензии. Препоръчително е деца под и на 6-годишна възраст да бъдат лекувани с амоксицилин/ клавуланова киселина суспензии.

Няма налични клинични данни за амоксицилин/ клавуланова киселина 7:1 форми по отношение на дози по-високи от 45 mg/6.4 mg на kg дневно при деца под 2-годишна възраст.

Няма налични клинични данни за амоксицилин/ клавуланова киселина 7:1 форми при пациенти на възраст под 2 месеца. Поради това не могат да бъдат дадени препоръки за дозиране при тази популация.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата.

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране 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 амоксицилин/ клавуланова киселина в съотношение 7:1, тъй като не са налични препоръки за адаптиране на дозата.

Чернодробно увреждане

Дозирането трябва да се извършва с внимание и трябва да се проследява чернодробната функция на равни интервали (вижте точки 4.3 и 4.4).

Начин на приложение

МЕДОКЛАВ БИС е предназначен за перорално приложение.

Да се приема в началото на храненето, за свеждане до минимум на възможната стомашно-чревна непоносимост и за оптимизиране на абсорбцията на амоксицилин/клавуланова киселина.

Лечението може да започне парентерално съгласно КХП на формите за интравенозно приложение и да бъде продължено с перорална форма.

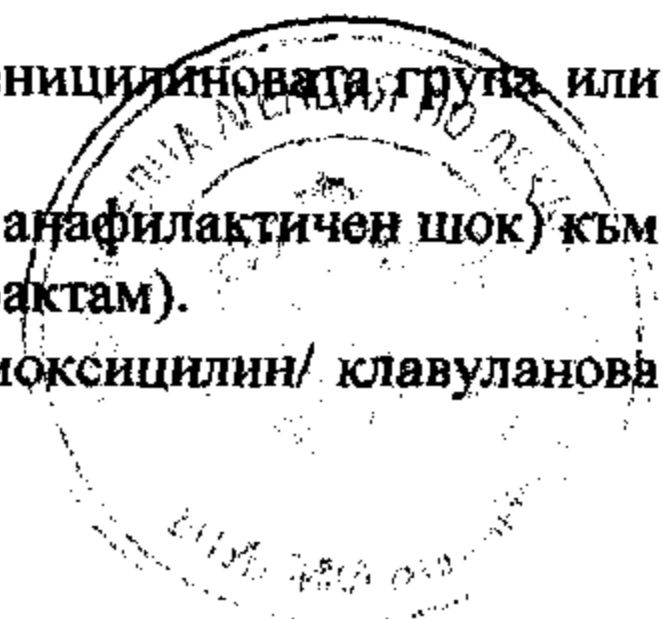
Разклатете, за да освободите праха, добавете питейна вода според указанията, обърнете и разклатете.

Разклащайте бутилката преди приложение на всяка доза (вижте точка 6.6).

За указания за разтваряне на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към лекарства от пеницилиновата група или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за тежка незабавна реакция на свръхчувствителност (напр. анафилактичен шок) към друг бета-лактамен агент (като цефалоспорин, карбапенем или монобактам).
- Анамнеза за жълтеница/ чернодробно увреждане, дължащи се на амоксицилин/ клавуланова киселина (вижте точка 4.8).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди започване на лечение с амоксицилин/клавуланова киселина от пациента трябва да се получи подробна информация относно предходни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини или други бета-лактамни агенти (вижте точки 4.3 и 4.8).

Сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (включително анафилактични и тежки кожни нежелани реакции) са съобщавани при пациенти на лечение 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). Тези реакции са по-вероятни при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин и при atopични пациенти. Ако се появи алергична реакция, лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започнато подходящо алтернативно лечение.

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 чувствителни към амоксицилин организми, трябва да се обмисли преминаване от амоксицилин/клавуланова киселина към амоксицилин в съответствие с официалните препоръки.

Приложението на тази форма амоксицилин/клавуланова киселина не е подходящо, когато съществува висок риск предполагаемите патогени да са резистентни на бета-лактамни агенти, които не са медиранни от бета-лактамази, чувствителни към инхибиране на клавуланова киселина. Тази форма не трябва да се прилага за лечение на пеницилин-резистентни *S. pneumoniae*.

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

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

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

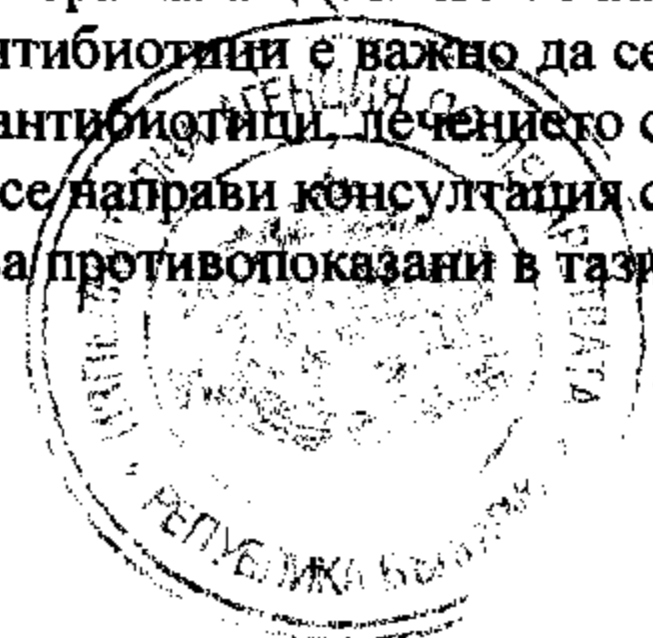
Продължителната употреба може понякога да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми.

При започване на лечението появата на силно зачервен генерализиран еритем, съпроводен от пустула, може да е симптом на остра генерализирана екзантемна пускулоза (AGEP) (вижте точка 4.8). тази реакция налага спиране на лечението с амоксицилин/клавуланова киселина и е противопоказание за последващо лечение с амоксицилин.

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

Чернодробни събития са съобщавани предимно при мъже и пациенти в старческа възраст и могат да са свързани с продължително лечение. Тези събития са съобщавани много рядко при деца. При всички популации признаците и симптомите обикновено се появяват по време на или малко след лечение, но в някои случаи могат да се проявят до няколко седмици след преустановяване на лечението. Те обикновено са обратими. Чернодробните събития могат да бъдат тежки, а в изключително редки случаи са съобщавани 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 (вижте точка 4.8).

Колит, свързан с приложение на антибиотик, е съобщаван при почти всички антибактериални агенти, включително амоксицилин и може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ (вижте точка 4.8). Поради това, 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 трябва незабавно да се преустанови, да се направи консултация с лекар и да се започне подходящо лечение. Антиперисталтичните лекарства са противопоказани в тази ситуация.



По време на продължително лечение е препоръчително периодично да се оценяват органните и системните функции, включително бъбречната, чернодробната и хемопоетичната функция.

Удължаване на протромбиновото време е съобщавано рядко при пациенти, приемали амоксицилин/клавуланова киселина. При едновременно приложение на антикоагуланти се налага подходящо проследяване. Може да се наложи корекция на дозата на пероралните антикоагуланти за поддържане на желаното ниво на антикоагулация (вижте точки 4.5 и 4.8).

При пациенти с бъбречно увреждане дозата трябва да бъде адаптирана в съответствие със степента на увреждането (вижте точка 4.2).

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

По време на лечението с амоксицилин трябва да се използват ензимните глюкозооксидазни методи при изследване на наличие на глюкоза в урината, тъй като при неензимните методи може да се наблюдават фалшиво положителни резултати.

Наличието на клавуланова киселина в МЕДОКЛАВ БИС може да причини неспецифично свързване IgG и албумин от мембраните на червените клетки, което да доведе до фалшиво положителни резултати от Теста на Кумбс.

Съобщавани са случаи на положителни резултати от изследвания, използващи Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA тест при пациенти, приемали амоксицилин/клавуланова киселина, за които след това е установено, че не са инфектирани с *Aspergillus*. Съобщавани са кръстосани реакции на не-*Aspergillus* полизахариди и полифуранози с Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA тест. Следователно положителните резултати от изследванията при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се интерпретират внимателно и да се потвърдят чрез други диагностични методи.

Този лекарствен продукт съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми на захарозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 5 ml, поради което се счита, че не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 1 mmol (или 393 mg) калий на 16,7 ml. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалена функция на бъбреците или при пациенти на диета с контролиран прием на калий.

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 взаимодействия. Въпреки това в литературата има описани случаи на повишено международно нормализирано съотношение (INR) при пациенти на аценокумарол или варфарин, на които е назначено лечение и с амоксицилин. Ако съвместното приложение е необходимо, протромбиновото време или международното нормализирано съотношение трябва да бъдат внимателно проследявани при добавяне или преустановяване на амоксицилин. Освен това може да е необходимо адаптиране на дозата на пероралните антикоагуланти (вижте точки 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Пеницилините могат да понижат екскрецията на метотрексат, причинявайки потенциално повишаване на токсичността.

Пробенецид



Съвместното приложение на пробенецид не се препоръчва. Пробенецид понижава бъбречната тубулна секреция на амоксицилин. Съвместното приложение на пробенецид може да доведе до удължаване на наличието и повишаване на нивата на амоксицилин, но не и на клавуланова киселина.

Микофенолат мофетил

При пациенти, приемащи микофенолат мофетил, е съобщено 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 отразява точно промените в общата експозиция на МФК. Поради това промяна в дозата на микофенолат мофетил обикновено не е необходима при липса на клинични данни за нарушена функция на присадката. Въпреки това, трябва да се извършва внимателно клинично проследяване по време на лечението с комбинацията и малко след завършване на антибиотичното лечение.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни въздействия върху бременността, ембрионалното/ феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вижте точка 5.3). Ограничените данни от приложение на амоксицилин/ клавуланова киселина при бременност при хората не показва повишен риск от вродени малформации. При едно проучване при бременни жени с предтерминална преждевременна руптура на феталната мембрана е съобщено, че профилактично лечение с амоксицилин/ клавуланова киселина може да е свързано с повишен риск от некротизиращ ентероколит при новородени. Приложението на амоксицилин/ клавуланова киселина по време на бременността трябва да се избягва, освен ако лекарят не прецени, че е необходимо.

Кърмене

И двете вещества се екскретират в кърмата (не са установени ефекти на клавулановата киселина върху кърмачето). Следователно са възможни диария и гъбична инфекция на лигавиците при кърмачето, което може да наложи преустановяване на кърменето. Амоксицилин/ клавуланова киселина трябва да се използва по време на кърмене само след преценка от лекуващия лекар на съотношението риск/ полза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това могат да се появят нежелани реакции (например алергични реакции, замайване, гърчове), които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини (вижте точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Нежеланите лекарствени реакции, получени от клинични изпитвания и от постмаркетингово наблюдение на амоксицилин/ клавуланова киселина са изброени по-долу и са категоризирани съгласно Система-Орган-Клас класификацията на MedDRA.

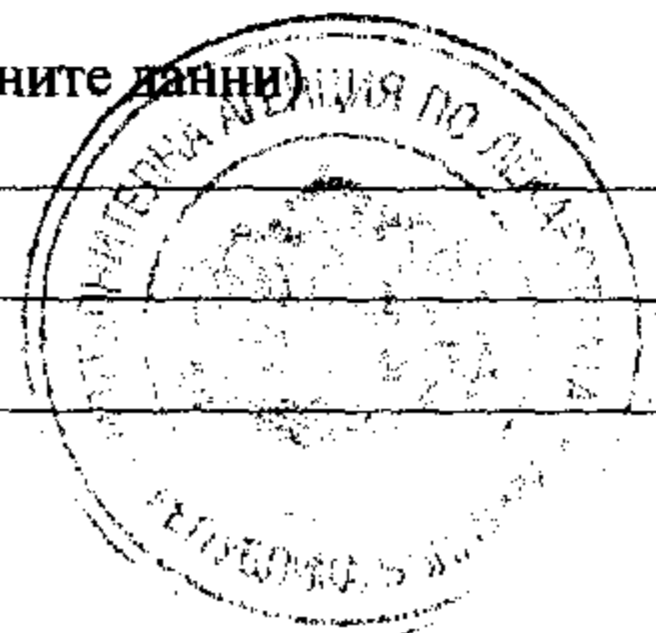
Използвана е следната терминология за класифициране на честотата на нежеланите лекарствени реакции:

- 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 (честотата не може да бъде установена от наличните данни)

Инфекции и инфестации

Кандидоза на кожата и лигавиците

Чести



Свърхрастеж на нечувствителни микроорганизми	С неизвестна честота
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	
Обратима левкопения (включително неутропения)	Редки
Тромбоцитопения	Редки
Обратима агранулоцитоза	С неизвестна честота
Хемолитична анемия	С неизвестна честота
Удължаване на протромбиновото време и времето на кървене ¹	С неизвестна честота
<u>Нарушения на имунната система</u>¹⁰	
Ангioneвротичен оток	С неизвестна честота
Анафилактичен шок	С неизвестна честота
Синдром, подобен на серумна болест	С неизвестна честота
Хиперсензитивен васкулит	С неизвестна честота
<u>Нарушения на нервната система</u>	
Замаяност	Нечести
Главоболие	Нечести
Обратима хиперреактивност	С неизвестна честота
Гърчове ²	С неизвестна честота
Асептичен менингит	С неизвестна честота
<u>Сърдечни нарушения</u>	
Синдром на Kounis	С неизвестна честота
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	
Диария	Чести
Гадене ³	Чести
Повръщане	Чести
Лошо храносмилане	С неизвестна честота
Колит, свързан с приложение на антибиотик ⁴	С неизвестна честота
Черен „космат“ език	С неизвестна честота
Промяна в цвета на зъбите ¹¹	С неизвестна честота
Ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството	С неизвестна честота
Остър панкреатит	С неизвестна честота
<u>Чернодробни нарушения</u>	
Повишени нива на AST и/ или ALT ⁵	Нечести
Хепатит ⁶	С неизвестна честота
Холестатична жълтеница ⁶	С неизвестна честота



<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</u> ⁷	
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) ⁹	С неизвестна честота
Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	С неизвестна честота
Линеарна IgA болест	С неизвестна честота
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>	
Интерстициален нефрит	С неизвестна честота
Кристалурия ⁸ (включително остро бъбречно увреждане)	С неизвестна честота
<p>¹ Вижте точка 4.4</p> <p>² Вижте точка 4.4</p> <p>³ Появата на гадене е по-честа при високи перорални дози. Ако се появят стомашно-чревни реакции, те могат да бъдат намалени чрез прием на амоксицилин/ клавуланова киселина в началото на храненето.</p> <p>⁴ Включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит (вижте точка 4.4)</p> <p>⁵ Умерено повишаване на AST и/ или ALT е наблюдавано при пациенти, лекувани с бета-лактамни антибиотици, но значението на тези промени не е известно.</p> <p>⁶ Тези реакции са установени при приложение на други пеницилини и цефалоспорини (вижте точка 4.4).</p> <p>⁷ Ако се появи алергичен дерматит, лечението трябва да бъде преустановено (вижте точка 4.4).</p> <p>⁸ Вижте точка 4.9</p> <p>⁹ Вижте точка 4.3</p> <p>¹⁰ Вижте точка 4.4</p> <p>¹¹ Много рядко е съобщавано 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 измиване на зъбите.</p>	

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. «Дамян Груев» № 8,

1303 София,

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране



Симптоми

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

Може да се появят гърчове при пациенти с нарушена бъбречна функция или при тези, които приемат 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 (вижте точка 4.4).

Овладяване на симптомите

Стомашно-чревните симптоми 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: Антибактериални продукти за системна употреба, 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, РВР) 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-лактамаза, 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 между фармакодинамиката и фармакокинетиката

Времето над минималната инхибираща концентрация ($T > MIC$) се счита за основният определящ фактор за ефикасността на амоксицилин.

Механизъм 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 РВР, 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.

Критични граници (Breakpoints)

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

Микроорганизъм	Критични граници на чувствителност ($\mu\text{g/ml}$)		
	Чувствителни	Интермедиерни	Резистентни
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1

<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Коагулаза-негативни стафилококи ²	≤ 0.25		> 0.25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0.5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Грам-отрицателни анаероби ¹	≤ 4	8	> 8
Грам-положителни анаероби ¹	≤ 4	8	> 8
Критични несвързани видове ¹ граници,	≤ 2	4-8	> 8

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

² Съобщените стойности са за концентрациите на оксацилин.

³ Стойностите за критичните граници в таблицата се основават на критичните граници на ампицилин.

⁴ Критичните граници на резистентност със стойности R>8 mg/l означават, че всички изолати с механизми за резистентност се съобщават като резистентни.

⁵ Стойностите за критичните граници в таблицата се базират на критичните граници на 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.

Обичайно чувствителни микроорганизми

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни)§

Коагулаза-негативни стафилококи (метицилин-чувствителни)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes и други бета-хемолитични стрептококи

Групата на *Streptococcus viridans*

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Анаеробни микроорганизми

Bacteroides fragilis

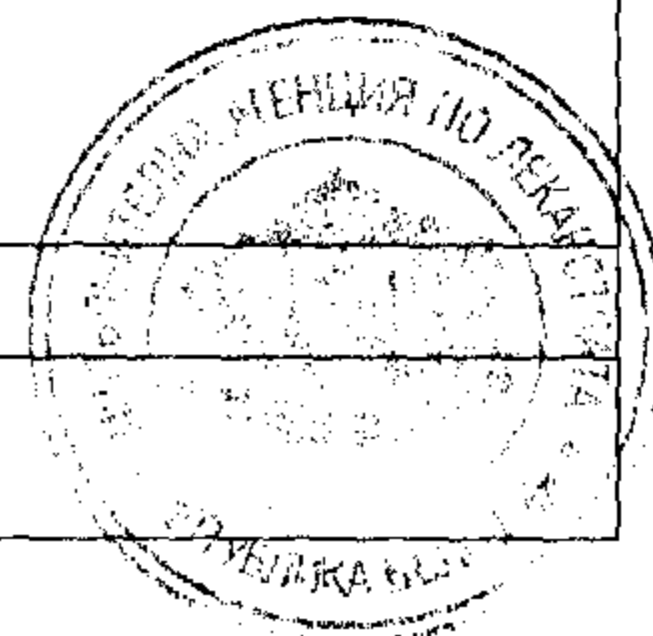
Fusobacterium nucleatum

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

§ Естествената 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 бъдат лекувани с тази форма на амоксицилин/ клавуланова киселина (вижте точки 4.2 и 4.4).

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Амоксицилин и клавуланова киселина се дисоциират напълно във воден разтвор с физиологично рН. Двете активни вещества се абсорбират бързо и добре след перорално приложение. След перорално приложение бионаличността на амоксицилин и на клавуланова киселина е приблизително 70%. Плазмените профили на двете активни вещества са сходни и времето за достигане на пикова плазмена концентрация (T_{max}) и при двете е приблизително един час.

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

Следни (\pm SD) фармакокинетични параметри					
Приложено(и) активно(и) вещество(А)	Доза (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} * (h)	AUC (0-24h) (μ g.h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
Амоксицилин					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11.64 \pm 2.78	1.50 (1.0-2.5)	53.52 \pm 12.31	1.19 \neq 0.21
Клавуланова киселина					
AMX/CA	125	2.18	1.25	10.16	0.96

875 mg/125 mg		± 0.99	(1.0-2.0)	± 3.04	± 0.12
AMX – амоксицилин, СА – клавуланова киселина * Медиана (обхват)					

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

Разпределение

Около 25% от общото съдържание на клавуланова киселина в плазмата и 18% от общото съдържание на амоксицилин в плазмата са свързани с протеини. Явният 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 установяват в жлъчния мехур, коремната тъкан, кожата, мастната тъкан, мускулните тъкани, синовиалната и перитонеалната тъкани, жлъчката и гнойта. Амоксицилин не се разпределя съответно в цереброспиналната течност.

От проучванията при животни няма доказателства за значителна тъканна задръжка 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 (вижте точка 4.6).

Амоксицилин и клавуланова киселина преминават през плацентарната бариера (вижте точка 4.6).

Биотрансформация

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

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 амоксицилин клавуланова киселина 250 mg/125 mg или 500 mg/125 mg таблетки. Според различни проучвания уринната екскреция е 50-85% за амоксицилин и между 27-60% за клавуланова киселина за период от 24 часа. За клавулановата киселина най-голямо количество от лекарството се екскретира през първите два часа след приложение. Съвместното приложение на пробенецид забавя екскрецията на амоксицилин, но не забавя бъбречната екскреция на клавуланова киселина (вижте точка 4.5).

Възраст

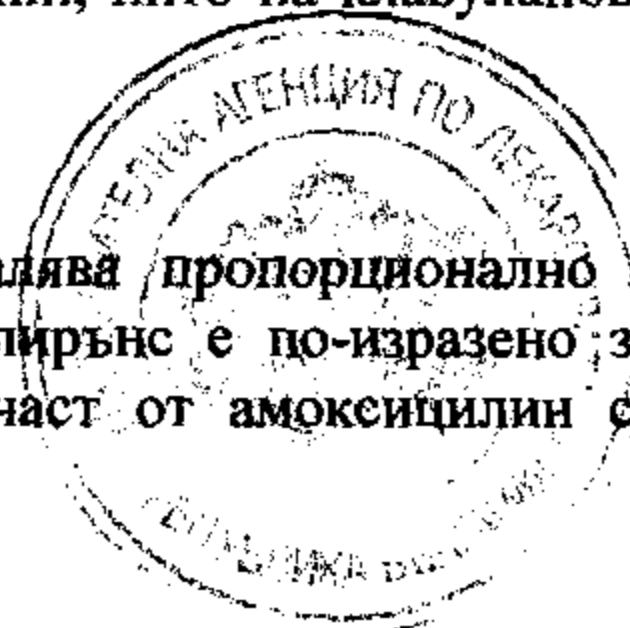
Елиминационният полуживот на амоксицилин е подобен при малки деца на възраст около 3 месеца до 2 години и при по-големи деца и възрастни. При много малките деца (включително преждевременно родени бебета) през първата седмица от живота интервалът на прилагане не трябва да надхвърля прилагане два пъти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



екскретира чрез бъбреците. Поради тази причина дозирането при бъбречно увреждане трябва да предпазва от нежелано натрупване на амоксицилин, като едновременно се поддържат подходящи нива на клавулановата киселина (вижте точка 4.2).

Чернодробно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не разкриват особен риск за хора на базата на фармакологичните изпитвания за безопасност, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Проучванията за токсичност при многократно дозиране, 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

Ксантанова гума (E415),
Хипромелоза E5 2910,
Захарин натрий (E954),
Колоиден безводен силициев диоксид,
Силициев диоксид (E551),
Вкус на ягода (малтодекстрин, захароза, пропилен гликол (E1520), оцетна киселина (E260), модифицирано царевично нишесте (E1450)),
Вкус на праскова (пропилен гликол (E1520), малтодекстрин, акация (E414)),
Вкус на лимон (малтодекстрин, акация (E414), аскорбинова киселина (E300)),
Янтарна киселина (E363).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Прах: 2 години

След разтваряне: 7 дни, когато се съхранява в хладилник (2°C-8 °C).

6.4 Специални условия на съхранение

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

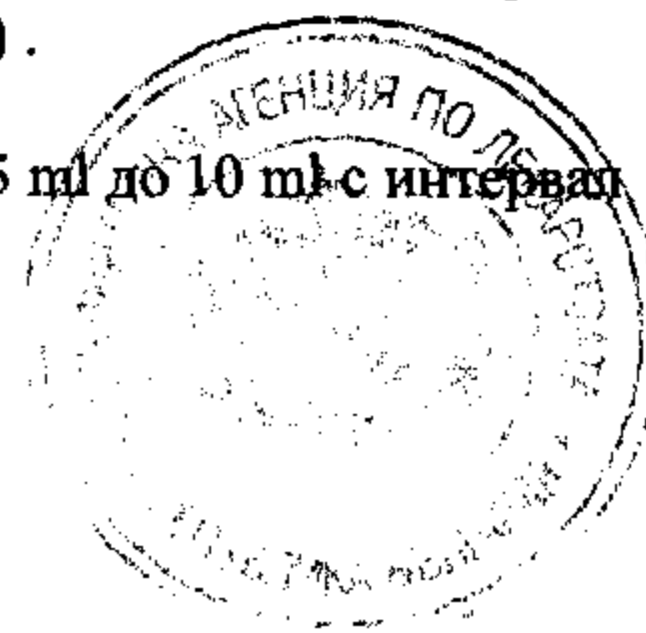
За условия на съхранение на лекарствения продукт след разтваряне, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Кафяви полупрозрачни стъклени бутилки, тип III с вместимост 100 ml или 200 ml за разтваряне на суспензия съответно до 70 ml или 140 ml. Бутилките са запечатани с бели защитени от отваряне алуминиеви капачки, подплатени с подложка от атоксичен полиетилен (LDPE).

Опаковките се доставят с градуирана перорална спринцовка с означения от 0,5 ml до 10 ml с интервал на скалата от 0,5 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Проверете дали качапката е запечатана преди употреба. Разклатете внимателно бутилката, докато прахът вътре започне да се движи свободно. Добавете обем питейна вода (както е посочено по-долу). Обърнете и разклатете добре.

Концентрация	Обем питейна вода, който трябва да се добави за разтваряне (ml)	Краен обем на разтворената перорална суспензия (ml)
400 mg/57 mg/5 ml	60	70
	120	140

Алтернативно, разклатете бутилката, докато прахът вътре започне да се движи свободно, след което напълнете бутилката с питейна вода точно под линията на етикета. Обърнете и разклатете добре, след което допълнете с питейна вода точно до линията. Обърнете и отново разклатете добре. Разклатете бутилката добре преди прием на всяка доза.

Пероралната суспензия е бяла до почти бяла суспензия с характерна миризма.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20170171

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

Дата на първо разрешаване: 25 май 2017 г.

Дата на последно подновяване: 10 януари 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2023

