

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Медоклав 500 mg/125 mg филмирани таблетки  
Medoclav 500 mg/125 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа амоксицилин трихидрат (*amoxicillin trihydrate*), еквивалентен на 500 mg амоксицилин (*amoxicillin*), и калиев клавуланат (*potassium clavulanate*), еквивалентен на 125 mg клавуланова киселина (*clavulanic acid*).

Помощно вещество с известно действие: пропиленгликол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, плоска, с форма на капсула филмирана таблетка

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20000237
Разрешение №	62576 / 30-05-2023
ВГ/МА/МР	
Одобрение №	

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

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

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

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

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

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

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

- очакваните патогени и вероятната им чувствителност към антибактериалните средства (вижте точка 4.4)
- тежестта и мястото на инфекцията



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

Употребата на алтернативни форми на Медоклав (напр. такива, осигуряващи по-високи дози на амоксицилин и/или различни съотношения на амоксицилин към клавуланова киселина) трябва да се има предвид, според необходимостта (вижте точки 4.4 и 5.1).

При възрастни и деца  $\geq 40$  kg тази форма на Медоклав осигурява обща дневна доза от 1500 mg амоксицилин/375 mg клавуланова киселина, когато се прилага както се препоръчва по-долу. При деца  $< 40$  kg тази форма на Медоклав осигурява максимална дневна доза от 2400 mg амоксицилин/600 mg клавуланова киселина, когато се прилага както се препоръчва по-долу. Ако се счита, че е необходима по-висока дневна доза на амоксицилин, се препоръчва използването на друга форма на Медоклав, за да се избегне прилагането на ненужно високи дози на клавуланова киселина (вижте точки 4.4 и 5.1).

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

#### Възрастни и деца $\geq 40$ kg

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

#### Деца $< 40$ kg

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

Децата може да се лекуват с амоксицилин/клавуланова киселина таблетки, суспензия или педиатрични сашета.

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

Таблицата по-долу представя получената доза (mg/kg/телесно тегло) при деца с тегло 25 kg до 40 kg след прием на една таблетка от 500 mg/125 mg.

Телесно тегло [kg]	40	35	30	25	Препоръчителна еднократна доза [mg/kg телесно тегло] (вижте по-горе)
Амоксицилин [mg/kg телесно тегло] за еднократна доза (1 филмирана таблетка)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67-20
Клавуланова киселина [mg/kg телесно тегло] за еднократна доза (1 филмирана таблетка)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67-5

Децата на възраст на и под 6 години или с телесно тегло под 25 kg за предпочитане трябва да се лекуват с амоксицилин/клавуланова киселина суспензия или педиатрични сашета.

Не са налични клинични данни за приложение на 4:1 формите на амоксицилин/клавуланова киселина, в дози по-високи от 40 mg/10 mg/kg дневно при деца под 2 години.

#### Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата.



### Бъбречно увреждане

Коригирането на дозата се основава на максималното препоръчително ниво на амоксицилин. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) над 30 ml/min.

### Възрастни и деца $\geq 40$ kg

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg два пъти дневно
CrCl <10 ml/min	500 mg/125 mg веднъж дневно
Пациенти на хемодиализа	500 mg/125 mg на всеки 24 часа плюс 500 mg/125 mg по време на диализата, което да бъде повторено в края на диализата (тъй като серумните концентрации на амоксицилин и на клавуланова киселина се понижават)

### Деца <40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg два пъти дневно (максимум 500 mg/125 mg два пъти дневно)
CrCl <10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg като еднократна дневна доза (максимум 500 mg/125 mg)
Пациенти на хемодиализа	15 mg/3,75 mg/kg веднъж дневно. Преди хемодиализа 15 mg/3,75 mg/kg. За да се възстановят циркулаторните нива на лекарството, 15 mg/3,75 mg/kg трябва да се приложат след хемодиализата.

### Чернодробно увреждане

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

### Начин на приложение

Медоклав е за перорално приложение.

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

Лечението може да започне парентерално в съответствие с КХП на интравенозната (i.v.) форма и да се продължи с перорална форма.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества, към който и да е от пеницилините или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

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

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

Преди започване на лечение с амоксицилин/клавуланова киселина, пациентът трябва да се разпита внимателно по отношение на предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини или други бета-лактамени продукти (вижте точки 4.3 и 4.8).

Сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (включително анафилактоидни и тежки кожни нежелани реакции) са съобщавани при пациенти, лекувани с пеницилин. Възможно е също реакциите на свръхчувствителност да прогресират до синдром на Kounis – сериозна алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда (вижте точка 4.8). По-вероятно е тези реакции да се появят при лица с анамнеза за



свръхчувствителност към пеницилини и при atopични лица. При поява на алергична реакция, лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се преустанови и да се назначи подходяща алтернативна терапия.

Има съобщения за ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството (drug induced enterocolitis syndrome – DIES), главно при деца, при които се прилага амоксицилин/клавуланат (вижте точка 4.8). DIES е алергична реакция с водещ симптом продължително повръщане (1 – 4 часа след прием на лекарството) без алергични кожни или респираторни симптоми. Допълнителни симптоми могат да бъдат болка в корема, диария, хипотония или левкоцитоза с неутрофилия. Има тежки случаи, включително с прогресия до шок.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Колит, свързан с приложението на антибиотици, е съобщаван при почти всички антибактериални продукти, включително амоксицилин, и може да варира по тежест от лек до



животозастрашаващ (вижте точка 4.8). По тази причина, при пациенти с диария по време на или след лечение с антибиотици, е важно да се има предвид тази диагноза. Ако се появи колит, свързан с приложението на антибиотици, амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се преустанови, да се направи консултация с лекар и да се започне подходящо лечение. В този случай са противопоказани антиперисталтични лекарства.

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

Съобщавани са редки случаи на удължаване на протромбиновото време при пациенти, лекувани с амоксицилин/клавуланова киселина. При едновременно приложение с антикоагуланти се налага подходящо проследяване. Може да е необходимо коригиране на дозата на пероралните антикоагуланти за поддържане на желаното ниво на антикоагулация (вижте точки 4.5 и 4.8).

При пациенти с бъбречно увреждане дозата трябва да се коригира в зависимост от степента на увреждането (вижте точка 4.2).

При пациенти с намалено отделяне на урина (включително остро бъбречно увреждане), много рядко е наблюдавана кристалурия, основно при парентерално лечение. По време на прилагане на високи дози амоксицилин се препоръчва поддържане на достатъчен прием на течности и отделяне на урина, с цел намаляване на възможността за амоксицилинова кристалурия. При пациенти с катетър в пикочния мехур трябва да се прави редовен визуален контрол (вижте точки 4.8 и 4.9).

По време на лечение с амоксицилин трябва да се използват ензимни глюкооксигеназни методи при изследване за наличие на глюкоза в урината тъй като с неензимни методи може да се получат фалшиво положителни резултати.

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

Има съобщения за положителни резултати от теста, при използване на Platelia Aspergillus EIA тест на Bio-Rad Laboratories при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, за които след това е установено, че нямат инфекция с *Aspergillus*. Съобщавани са кръстосани реакции между не-*Aspergillus* полизахариди и полифуранозиди с Platelia Aspergillus EIA тест на Bio-Rad Laboratories. Следователно положителните резултати от теста при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, трябва да бъдат тълкувани внимателно и да се потвърдят чрез други диагностични методи.

Медоклав съдържа пропиленгликол, който може да предизвика симптоми, подобни на тези при употреба на алкохол.

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

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

##### Перорални антикоагуланти

Пероралните антикоагуланти и пеницилиновите антибиотици са използвани широко в практиката без съобщения за взаимодействие. Въпреки това, в литературата има описани случаи на повишено международно нормализирано съотношение (INR) при пациенти на поддържащо лечение с аценокумарол или варфарин и назначено лечение с амоксицилин. При необходимост от едновременно приложение, трябва внимателно да се проследяват протромбиновото време или международно нормализирано съотношение при добавяне или



спиране на амоксицилин. Освен това, може да е необходимо коригиране на дозата на пероралните антикоагуланти (вижте точки 4.4 и 4.8).

#### Метотрексат

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

#### Пробенецид

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

#### Микофенолат мофетил

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

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

#### Бременност

Проучвания при животни не показват преки или непреки вредни въздействия върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вижте точка 5.3). Ограничени данни за употребата на амоксицилин/клавуланова киселина по време на бременност при хора не показват повишен риск от вродени малформации. При проучване при жени с предтермална 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 новородени. Приложението на амоксицилин/клавуланова киселина по време на бременността трябва да се избягва, освен ако лекарят не прецени, че е необходимо.

#### Кърмене

Двете активни вещества се екскретират в кърмата (не са установени ефектите на клавулановата киселина върху кърмачето). Вследствие на това, са възможни диария и гъбична инфекция на лигавиците при кърмачето, което може да наложи преустановяване на кърменето. Възможността за повишаване на чувствителността трябва да се вземе под внимание.

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва по време на кърмене само след преценка от лекуващия лекар на съотношението полза/риск.

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

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

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



Нежеланите лекарствени реакции, получени от клинични проучвания и от постмаркетинговото наблюдение с амоксицилин/клавуланова киселина са изброени по-долу и са категоризирани съгласно MedDRA по системо-органен клас.

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

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

Много редки ( $< 1/10\ 000$ )

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

<b>Инфекции и инфестации</b>	
Кандидоза на кожата и лигавиците	Чести
Свърхрастеж на нечувствителни микроорганизми	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Обратима левкопения (включително неутропения)	Редки
Тромбоцитопения	Редки
Обратима агранулоцитоза	С неизвестна честота
Хемолитична анемия	С неизвестна честота
Удължаване на времето на кръвене и на протромбиново време <sup>1</sup>	С неизвестна честота
<b>Нарушения на имунната система<sup>10</sup></b>	
Ангионевротичен оток	С неизвестна честота
Анафилаксия	С неизвестна честота
Синдром, подобен на серумна болест	С неизвестна честота
Хиперсензитивен васкулит	С неизвестна честота
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Замаяност	Нечести
Главоболие	Нечести
Обратима хиперактивност	С неизвестна честота
Гърчове <sup>2</sup>	С неизвестна честота
Асептичен менингит	С неизвестна честота
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Синдром на Kounis	С неизвестна честота
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Диария	Много чести
Гадене <sup>3</sup>	Чести
Повръщане	Чести
Нарушено храносмилане	Нечести
Колит, свързан с приложението на антибиотици <sup>4</sup>	С неизвестна честота
Черен „космат“ език (black hairy tongue)	С неизвестна честота
Ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството	С неизвестна честота
Остър панкреатит	С неизвестна честота
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	
Повишаване на AST и/или ALT <sup>5</sup>	Нечести
Хепатит <sup>6</sup>	С неизвестна честота
Холестатична жълтеница <sup>6</sup>	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан<sup>7</sup></b>	



Кожен обрив	Нечести
Сърбеж	Нечести
Уртикария	Нечести
Еритема мултиформе	Редки
Синдром на Стивънс-Джонсън	С неизвестна честота
Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота
Булозен ексфолиативен дерматит	С неизвестна честота
Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) <sup>9</sup>	С неизвестна честота
Мидекаментозна реакция с еозинофилия и ситемни симптоми (DRESS)	С неизвестна честота
Линерна IgA болест	С неизвестна честота
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Интерстициален нефрит	С неизвестна честота
Кристалурия <sup>8</sup> (включително остро бъбречно увреждане)	С неизвестна честота
<sup>1</sup> Вижте точка 4.4 <sup>2</sup> Вижте точка 4.4 <sup>3</sup> Появата на гадене е по-често при перорален прием на високи дози. Ако се появят реакции от страна на стомашно-чревния тракт, те могат да се намалят с прием на амоксицилин/клавуланова киселина по време на хранене. <sup>4</sup> Включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит (вижте точка 4.4). <sup>5</sup> Умерено повишаване на AST и/или ALT е установено при пациенти, лекувани с бета-лактамни антибиотици, но значението на тези промени не е изяснено. <sup>6</sup> Такива реакции са установени и след приложение на други пеницилини и цефалоспорини (вижте точка 4.4) <sup>7</sup> Ако се появи реакция на алергичен дерматит, лечението трябва да се преустанови (вижте точка 4.4) <sup>8</sup> Вижте точка 4.9 <sup>9</sup> Вижте точка 4.4 <sup>10</sup> Вижте точки 4.3 и 4.4	

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8,

1303 София,

Тел.: +359 2 8903417

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

#### **4.9 Предозиране**

##### Симптоми и признаци на предозиране

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

Може да се наблюдават гърчове при пациенти с нарушена бъбречна функция или при тези, приемащи високи дози.





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

#### Лечение на интоксикация

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

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

## **5. ФАРМОКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

#### Механизъм на действие

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

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

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

#### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

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

#### Механизми на резистентност

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

- Инактивиране от тези бактериални бета-лактамази, които не са инхибирани от клавулановата киселина, включително клас В, С и D.
- Изменение на PBPs, което намалява афинитета на антибактериалния продукт към таргета.

Липсата на пермеабилитет на бактериите или механизмите на ефлукс помпата могат да причинят или да допринесат за бактериалната резистентност, особено при Грам-отрицателните бактерии.

#### Гранични стойности (Breakpoints)

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

Микроорганизми	Гранични стойности на чувствителност ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Susceptibility Breakpoints ( $\mu\text{g/ml}$ ))
----------------	--



	Чувствителни	Резистентни
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤0,001 <sup>1</sup>	>2 <sup>1</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤1 <sup>1</sup>	>1 <sup>1</sup>
<i>Staphylococcus</i> spp.	Забележка <sup>2а, 3а, 3б, 4</sup>	Забележка <sup>2а, 3а, 3б, 4</sup>
<i>Enterococcus</i> <sup>7</sup>	≤4 <sup>1, 5</sup>	>8 <sup>1, 5</sup>
Стрептококи от групи А, В, С, G <sup>2б, 8</sup> (показания, различни от менингит)	Забележка <sup>2б</sup>	Забележка <sup>2б</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>8</sup>	≤0,5 <sup>1, 6</sup>	>1 <sup>1, 6</sup>
Ентеробактерии при неусложнени инфекции на пикочните пътища	≤32 <sup>1</sup>	>32 <sup>1</sup>
Грам-отрицателни анаероби	≤4 <sup>1</sup>	>8 <sup>1</sup>
Грам-положителни анаероби (с изключение на <i>Clostridioides difficile</i> )	≤4 <sup>1</sup>	>8 <sup>1</sup>
Не-видово отнасящи се гранични стойности <sup>1</sup>	≤2 <sup>1</sup>	>8 <sup>1</sup>
Стрептококи от група Viridans <sup>8</sup>	Забележка <sup>2а, 9</sup>	Забележка <sup>2а, 9</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	≤1 <sup>1</sup>	>1 <sup>1</sup>
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤0,001 <sup>1</sup>	>8 <sup>1</sup>

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

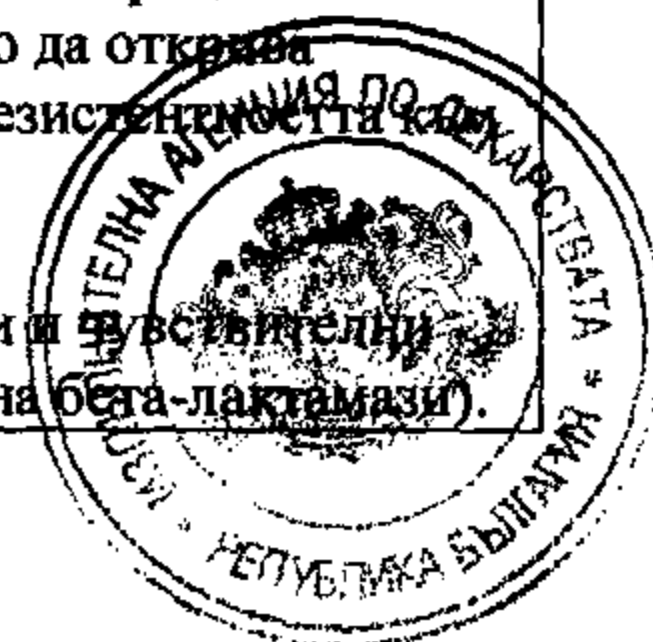
<sup>2а</sup> Граничните стойности в таблицата се базират на граничните стойности на бензилпеницилин. Чувствителността се отчита по чувствителността към бензилпеницилин.

<sup>2б</sup> При показания, различни от менингит, чувствителността на стрептококи от групи А, В, С и G към пеницилини се отчита по чувствителността към бензилпеницилин, с изключение на феноксметилпеницилин и изоксазолилпеницилините при стрептококи от група В.

<sup>3а</sup> Повечето стафилококи са продуценти на пеницилиназа и някои са метицилин-резистентни. И двата механизма ги правят резистентни към бензилпеницилин, феноксметилпеницилин, ампицилин, амоксицилин, пиперацилин и тикарцилин. Стафилококи, които са чувствителни към бензилпеницилин и цефокситин, се отчитат като чувствителни към всички пеницилини. Стафилококи, които са резистентни към бензилпеницилин, но чувствителни към цефокситин, са чувствителни към комбинации с инхибитори на бета-лактамази, изоксазолилпеницилини (оксацилин, клаксацилин, диклоксацилин и флуклоксацилин) и нафцилин. При лекарствени продукти, приемани перорално, трябва да се обърне внимание на това да се достигне достатъчна експозиция на мястото на инфекцията. Стафилококите, които са резистентни към цефокситин, са резистентни към всички пеницилини.

<sup>3б</sup> Повечето коагулаза-отрицателни стафилококи са продуценти на пеницилиназа и някои са метицилин-резистентни. И двата механизма ги правят резистентни към бензилпеницилин, феноксметилпеницилин, ампицилин, амоксицилин, пиперацилин и тикарцилин. Към настоящия момент няма метод, който може надеждно да открива продукцията на пеницилина и коагулаза-отрицателни стафилококи, но резистентността към метицилин може да бъде открита с цефокситин, както е описано.

<sup>4</sup> Чувствителните към ампицилин *S. saprophyticus* са *tesA*-отрицателни и чувствителни към ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (със или без инхибитор на бета-лактамази).



<sup>5</sup> Чувствителността към ампицилин, амоксицилин и пиперацилин (със или без инхибитор на бате-лактамази) може да се отчете по чувствителността към ампицилин.

Резистентността към ампицилин е честа за *E. faecium*, докато при *E. faecalis* възниква рядко и трябва да бъде потвърдена с МПК тест.

<sup>6</sup> Дисково-дифузионният тест с 1 µg оксацилин или МПК тестът с бензилпеницилин се използва за усатновяване наличието на механизми за резистентност към бета-лактами. Когато скрининговият тест е отрицателен (зоната на задръжка около диска оксацилин е  $\geq 20$  mm или МПК на бензилпеницилин е  $\leq 0,06$  mg/l) всички бета-лактамени лекарствени продукти, за които има клинични гранични стойности, се докладват „чувствителни“ без допълнително тестване.

<sup>7</sup> Граничните стойности за аминопеницилин при ентерококи са определени въз основа на интравенозното приложение. При перорален прием граничните стойности са неприложими само за инфекции на пикочните пътища (ИПП).

<sup>8</sup> Добавянето на инхибитор на бета-лактамази не подобрява клиничната ефективност.

<sup>9</sup> Бензилпеницилин (МПК или дисково-дифузионен тест) може да се използва за определяне на резистентност към бета-лактами или стрептококи от група Viridans. Изолатите, категоризирани като негативни при определянето, може да се докладват като чувствителни към бета-лактамите лекарствени продукти, за които са изброени клинични гранични стойности. Изолатите, категоризирани като положителни при определянето, трябва да бъдат тествани за чувствителност към определени лекарствени продукти. При негативни към бензилпеницилин изолати (МПК  $\leq 0,25$  mg/l) чувствителността може да се отчете по чувствителността към бензилпеницилин или ампицилин. При положителни към бензилпеницилин изолати (МПК  $> 0,25$  mg/l) чувствителността се отчита по чувствителността към ампицилин.

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

#### Микроорганизми, които обичайно са чувствителни

##### Аеробни Грам-положителни микроорганизми

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителен) £

Коагулаза-негативни стафилококи (метицилин-чувствителни)

*Streptococcus agalactiae*

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

*Streptococcus pyogenes* и други бета-хемолитични стрептококи

Групата на *Streptococcus viridans*

##### Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

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

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*



<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella spp.</i>
Щамове, при които придобитата резистентност може да е проблем
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecium</i> §
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Микроорганизми с вродена резистентност
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Други микроорганизми:</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Естествена интермедиерна чувствителност при липса на придобит механизъм на резистентност. £ Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни на амоксицилин/клавуланова киселина. <sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> , резистентни към пеницилин, не трябва да се лекуват с тази форма на амоксицилин/клавуланова киселина (вижте точки 4.2 и 4.4). <sup>2</sup> Щамове с намалена чувствителност са докладвани в някои страни в Европейския съюз с честота по-висока от 10%.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

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

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

Средни ( $\pm$  SD) фармакокинетични параметри



Приложено(и) активно(и) вещество(а)	Доза (mg)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	T <sub>max</sub> * (h)	AUC (0-24h) (µg.h/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)
<b>Амоксицилин</b>					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5±8,87	1,15 ± 0,20
<b>Клавуланова киселина</b>					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ±3,86	0,98 ± 0,12
AMX – амоксицилин, CA – клавуланова киселина					
* Медиана (обхват)					

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

#### Разпределение

Около 25% от общото количество на клавулановата киселина в плазмата и 18% от общото количество на амоксицилин в плазмата са свързани с протеини.

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

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

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

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

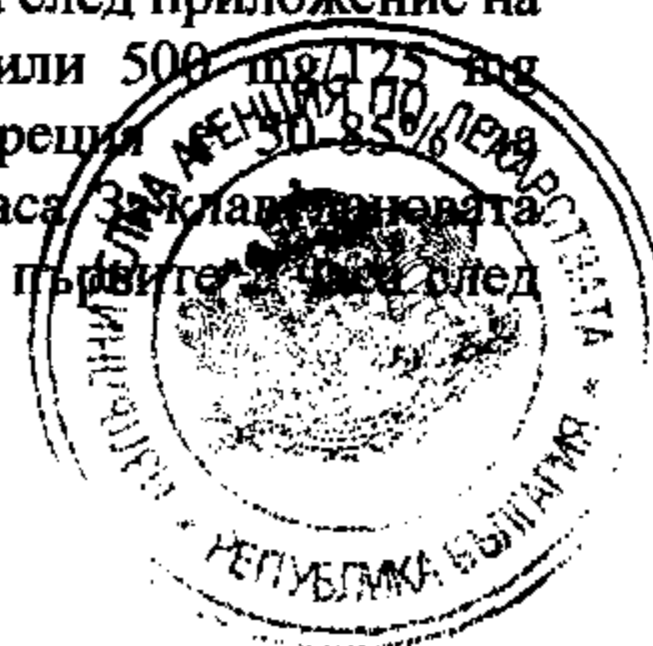
#### Биотрансформация

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

#### Елиминиране

Основният път на елиминиране на амоксицилин е през бъбреците, докато клавулановата киселина се елиминира както по бъбречни, така и по извънбъбречни механизми.

Амоксицилин/клавуланова киселина има среден елиминационен полуживот от приблизително един час и среден общ клирънс от 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. В няколко проучвания е установено, че уринната екскреция на амоксицилин и между 27-60% за клавуланова киселина за период от 24 часа. За клавулановата киселина, най-голямото количество от лекарството се екскретира през първите 2 часа след приложение.



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

#### Възраст

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

#### Пол

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

#### Бъбречно увреждане

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

#### Чернодробно увреждане

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

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

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

магнезиев стеарат,  
микростална целулоза,  
силициев диоксид (колоиден, безводен),  
натриев нишестен гликолат,  
хидроксипропил метил целулоза,  
пропилен гликол,  
полиетилен гликол и  
титаниев диоксид.

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.



### **6.3 Срок на годност**

2 години

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

Кутия с листовка за пациента и 16 таблетки (2 блистера от алуминий и поливинилхлорид по 8 филмирани таблетки).

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

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

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

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

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

Per №: 20000237

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

Дата на първо разрешаване: 06.06.2000 г.

Дата на последно подновяване: 19.10.2011 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

01/2023

