

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. № .....	20200153
Разрешение №	62645-7 07-06-2023
BG/MA/MP - .....	/
Одобрение № .....	/

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Пенлак 875 mg/125 mg филмирани таблетки  
Penlac 875 mg/125 mg film-coated tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка.

Бяла до почти бяла 22 mm на 10 mm продълговата таблетка с делителна черта.

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

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

Амоксицилин/клавуланова киселина е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца (вж. 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)
- Пневмония, придобита в обществото
- Цистит
- Пиелонефрит
- Инфекции на кожата и меките тъкани, по-специално целулит, ухапвания от животни, тежък абсцес на зъбите с разпространяващ се целулит
- Инфекции на костите и ставите, по-специално остеомиелит.

Трябва да се обърне внимание на официалните указания за правилната употреба на антибактериални 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 Пенлак за лечение на отделната инфекция трябва да се има предвид

- Очакваните патогени и вероятната им чувствителност към антибактериални средства (вж. точка 4.4)



- Тежестта и мястото на инфекцията
- Възрастта, телесното тегло и бъбречната функция на пациента

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

При възрастни и деца  $\geq 40$  kg тази форма на Пенлак осигурява обща дневна доза от 1750 mg амоксицилин/250 mg клавуланова киселина при дозиране два пъти дневно и 2625 mg амоксицилин/375 mg клавуланова киселина при дозиране три пъти дневно, когато се прилага както е препоръчано по-долу. При деца  $< 40$  kg тази форма на Пенлак осигурява максимална дневна 1000-2800 mg амоксицилин/143-400 mg клавуланова киселина, когато се прилага, както се препоръчва по-долу. Ако се счете, че е необходима по-висока дневна доза на амоксицилин, се препоръчва по-долу. Ако се счете, че е необходима по-висока дневна доза на амоксицилин, се препоръчва избор на друга форма на амоксицилин/клавуланова киселина, за да се избегне прилагане на ненужно високи дневни дози на клавуланова киселина (вж. точки 4.4 и 5.1).

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

#### Възрастни и деца $\geq 40$ kg

Препоръчителни дози:

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

#### Деца $< 40$ kg

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

Препоръчителни дози:

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

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

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

Телесно тегло [kg]	40	35	30	25	Препоръчителна еднократна доза [mg/kg телесно тегло] (виж по-горе)
Амоксицилин [mg/kg телесно тегло] за еднократна доза (1 филмирана таблетка)	21.9	25.0	29.2	35.0	12.5-22.5 (до 35)
Клавуланова киселина [mg/kg телесно тегло] за еднократна доза (1 филмирана таблетка)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.8-3.2



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

Няма клинични данни за приложение на 7:1 формите на амоксицилин/клавуланова киселина при деца на възраст под 2 месеца. Препоръка за дозиране при тази възрастова група не могат да бъдат направени.

#### Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата.

#### Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) над 30 ml/min.

При пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min не се препоръчва приложение на формите на амоксицилин/клавуланова киселина със съотношение на амоксицилин към клавуланова киселина 7:1, тъй като няма налични препоръки за коригиране на дозата.

#### Чернодробно увреждане

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

#### Начин на приложение

Пенлак таблетки са за перорално приложение.

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 интравенозните (i.v.) форми и да се продължи с перорална форма.

### **4.3 Противопоказания**

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

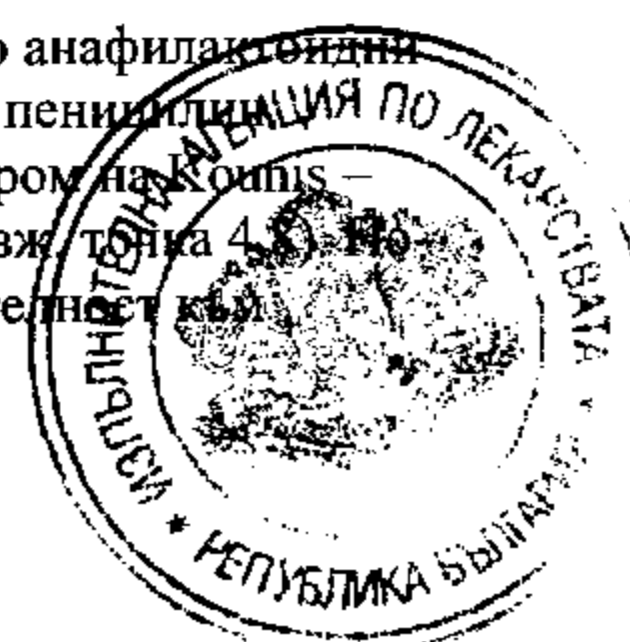
Анамнеза за тежка непосредствена реакция на свръхчувствителност (напр. анафилаксия) към друг бета-лактамен продукт (напр. цефалоспорин, карбапенем или монобактам).

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

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

Преди започване на лечението с амоксицилин/клавуланова киселина, пациентът трябва да се разпита вниманието по отношение на предишните реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини или други бета-лактамни продукти (вж. точки 4.3 и 4.8).

Сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (включително анафилактични и тежки кожни нежелание реакции) са съобщавани при пациенти, лекувани с пеницилини. Възможно е също реакциите на свръхчувствителност да прогресират до синдром на Кожипс – сериозна алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда (вж. точка 4.8). Вероятно е тези реакции да се появяват при лица с анамнеза за свръхчувствителност към



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

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

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

Употребата на тази форма на амоксицилин/клавуланова киселина не е подходяща, когато е налице висок риск предполагаемите патогени да са с резистентност към бета-лактами 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 (вж. точка 4.8).

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

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

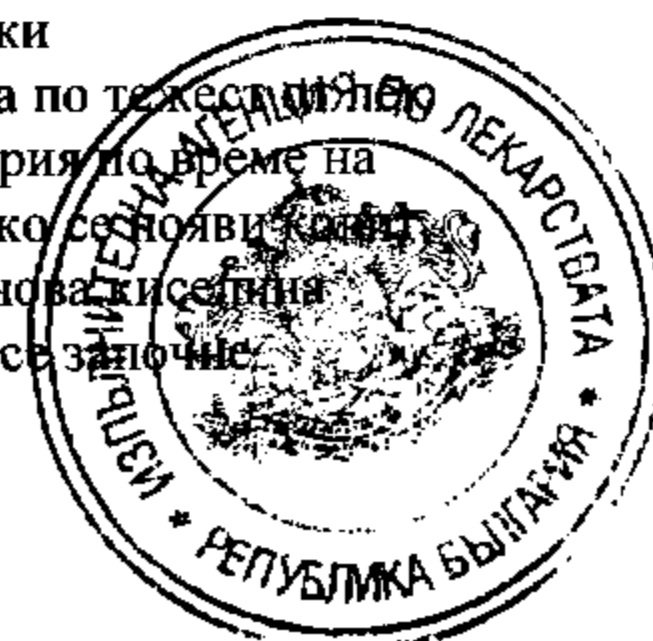
Продължителната употреба понякога може да доведе до свръхрастежа на нечувствителни микроорганизми.

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

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

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

Колит свързан с приложението на антибиотици е съобщаван при почти всички антибактериални продукти, включително при амоксицилин и може да варира по тежест от леко до животозастрашаващ (вж. точка 4.8). По тази причина, при пациенти с диария по време на или след лечение с антибиотици е важно да се има предвид тази диагноза. Ако се появи колит свързан с приложението на антибиотици, лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва незабавно да се преустанови, да се направи консултация с лекар и да се започне



подходящо лечение. В този случай са противопоказани антиперисталтични лекарствени продукти.

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

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

При пациенти с бъбречно увреждане дозата трябва да се коригира в зависимост от степента на увреждане (вж. 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 рискът за амоксицилинова кристалурия. При пациенти с катерър в пикочния мехур трябва да се провежда редовен контрол на проходимостта му (вж. точки 4.8 и 4.9).

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

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

Съобщавани са случаи на положителни резултати от изследвания, използващи Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA тест при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, за които 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 изследвания при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, трябва да се интерпретират внимателно и да се потвърдят чрез други диагностични методи.

Този лекарствен продукт 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 коагуланти 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, на които е назначено лечение и с амоксицилин. При необходимост от едновременно приложение трябва внимателно да се проследяват протромбиновото време или международното нормализирано отношение при добавянето или спирането на амоксицилин. Освен това може да е необходимо коригиране на дозата на пероралните антикоагуланти (вж. точки 4.4 и 4.8).

##### Метотрексат

Пеницилините може да намалят екскрецията на метотрексат и така да причинят потенциално повишаване на токсичността.

##### Пробенацил



Не се препоръчва съпътстваща употреба на пробенецид. Пробенецид намалява бъбречната тубулна секреция на амоксицилин. Съпътстващата употреба на пробенецид може да доведе до повишена концентрация и по-продължително присъствие на амоксицилин в кръвта.

#### Микофенолат мофетил

При пациенти, приемащи микофенолат мофетил, се съобщава за намаляване на пределната 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 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 комбинация 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 (виж точка 5.3). Ограничени данни за употребата на амоксицилин/клавуланова киселина по време на бременност при хора не показват повишен риск от вродени малформации. При проучване при жени с предтерминална преждевременна руптура на феталната мембрана се съобщава, че профилактично лечение с амоксицилин/клавуланова киселина може да е свързано с повишен риск от некротизиращ ентерokolит 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 клавуланова киселина върху кърмачето). Следователно са възможни диария и гъбична инфекция на лигавиците при кърмачета, 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, замайване, гърчове), които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини (виж точка 4.8).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са диария, гадене и повръщане. Нежеланите лекарствени реакции, получени при клинични проучвания и постмаркетингово 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 лекарствени реакции.

Много чести ( $\geq 1/10$ );

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ );

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ );

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

Много редки ( $< 1/10\ 000$ ),

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



<b>Инфекции и инфестации</b>	
Кандидоза на кожата и лигавиците	Чести
Свърхрастеж на нечувствителни микроорганизми	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Обратима левкопения (включително неутропения)	Редки
Тромбоцитопения	Редки
Обратима агранулоцитоза	С неизвестна честота
Хемолитична анемия	С неизвестна честота
Удължаване на времето на кръвене и на протромбиновото време <sup>1</sup>	С неизвестна честота
<b>Нарушения на имунната система<sup>10</sup></b>	
Ангионевротичен оток	С неизвестна честота
Анафилаксия	С неизвестна честота
Синдром, подобен на серумна болест	С неизвестна честота
Хиперсензитивен васкулит	С неизвестна честота
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Замаяност	Нечести
Главоболие	Нечести
Обратима хиперактивност	С неизвестна честота
Гърчове <sup>2</sup>	С неизвестна честота
Асептичен менингит	С неизвестна честота
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Синдром на Kounis	С неизвестна честота
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Диария	Много чести
Гадене <sup>3</sup>	Чести
Повръщане	Чести
Нарушено храносмилане	Нечести
Колит, свързан с приложението на антибиотици <sup>4</sup>	С неизвестна честота
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>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Повишаване на AST и/или ALT <sup>5</sup>	Нечести
Хепатит <sup>6</sup>	С неизвестна честота
Холестатична жълтеница <sup>6</sup>	С неизвестна честота
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан<sup>7</sup></b>	
Кожен обрив	Нечести
Сърбеж	Нечести
Уртикария	Нечести
Еритема мултиформе	Редки
Синдром на Стивън-Джонсън	С неизвестна честота
Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота
Булозен ексфолиативен дерматит	С неизвестна честота
Остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP) <sup>9</sup>	С неизвестна честота
Медикаментозна реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	С неизвестна честота
Линеарна IgA болест	С неизвестна честота
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Интерстициален нефрит	С неизвестна честота
Кристалурия (включително остро бъбречно увреждане) <sup>8</sup>	С неизвестна честота



<sup>1</sup>Виж точка 4.4

<sup>2</sup>Виж точка 4.4

<sup>3</sup>Появата на гадене е по-честа 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 в началото на храненето.

<sup>4</sup>Включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит ( виж точка 4.4)

<sup>5</sup>Умерено повишаване на AST и/или ALT е установено при пациентите, 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 (виж точка 4.4).

<sup>7</sup>Ако се появи реакция на алергичен дерматит, лечението трябва да се преустанови (виж точка 4.4).

<sup>8</sup>Виж точка 4.9.

<sup>9</sup>Виж точка 4.3

<sup>10</sup>Виж точка 4.4

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, 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 (виж 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 (виж точка 4.4).

#### Лечение на интоксикация

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

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинация от пеницилин, включително бета-лактозамни инхибитори; АТС код: J01CR02.

#### Механизъм на действие

Амоксицилин е полусинтетичен пеницилин (бета-лактамен антибиотик), който инхибира един или повече ензими (често наричани пеницилин-свързващи протеини, PBPs) в пътя на биосинтеза на бактериалния пептидогликан, който е съществен структурен компонент на





бактериалната клетъчна стена. Инхибирането на синтеза на пептидогликана води до отслабване на клетъчната стена, което обикновено се последва от клетъчно разграждане и смърт.

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

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

#### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

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

#### Механизми на резистентност

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

- Инактивиране от тези бактериални бета-лактамази, които не са инхибирани от клавуланова киселина, включително клас В, С и D.
- Изменение на РВРs, 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

Настоящите граничните стойности на МИК за изпитване на патогенната чувствителност (от януари, 2021 г.), могат да бъдат намерени в таблицата по-долу.

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) граничните стойности на МИК (версия 11.0):

Микроорганизъм	Чувствителни	Резистентни
<i>Enterobacterales</i> <sup>1)</sup>	≤ 8 mg/l <sup>2)</sup>	> 8 mg/l <sup>2)</sup>
<i>Enterobacterales</i> (само неусложнени УТИ)	≤ 32 mg/l <sup>2)</sup>	> 32 mg/l <sup>2)</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i> и <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <sup>3)</sup>	≤ 2 mg/l <sup>3)</sup>	> 2 mg/l <sup>3)</sup>
Коагулаз отрицателни <i>staphylococci</i> (с изключение на <i>Staphylococcus lugdunensis</i> и <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ) <sup>3)</sup>	≤ 0,25 mg/l <sup>3)</sup>	> 0,25 mg/l <sup>3)</sup>
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l <sup>2)</sup>	> 8 mg/l <sup>2)</sup>
<i>Streptococcus</i> spp. (групи А, В, С, G) <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (i.v.) <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (перорално приложение)	≤ 0,5 <sup>2)</sup>	> 1 <sup>2)</sup>
Viridans група <i>streptococci</i> <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> (i.v.)	≤ 2 mg/l <sup>2)</sup>	> 2 mg/l <sup>2)</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> (перорално приложение)	≤ 0,001 mg/l <sup>2)</sup>	> 2 mg/l <sup>2)</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l <sup>2)</sup>	> 1 mg/l <sup>2)</sup>
Грам-отрицателни анаероби	≤ 4 mg/l <sup>2)</sup>	
Грам-положителни анаероби (с изключение на <i>Clostridioides difficile</i> )	≤ 4 mg/l <sup>2)</sup>	
Невидово свързани гранични стойности *	≤ 2 mg/l <sup>2)</sup>	



- 1) Граничните стойности на Aminopenicillin при *Enterobacterales* се основават на интравенозно приложение. Граничните стойности при перорално приложение се отнасят за неусложнение инфекции на уринарния тракт. Граничните стойности за други инфекции са в процес на оценка.
- 2) За целите на изпитване за чувствителност концентрацията на клавулановата киселина е фиксирана на 2 mg/L.
- 3) Дадените гранични стойности са за концентрации на оксацилин.
- 4) Чувствителността на групите streptococcus A, B, C и G е изведена от чувствителността към бензилпеницилин.
- 5) За *Streptococcus pneumoniae* чувствителността е изведена от чувствителността към ампицилин.
- 6) За изолати, податливи на бензилпеницилин, чувствителността може да бъде изведена от бензилпеницилин или ампицилин. За изолати, резистентни към бензилпеницилин, чувствителността е изведена от ампицилин.
- \* Въз основа главно на серумната фармакокинетика.

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 и под въпрос.

#### Микроорганизми, които обичайно са чувствителни

##### Аеробни Грам-положителни микроорганизми

*Enterococcus faecalis*  
*Gardnerella vaginalis*  
*Staphylococcus aureus* (метицилин-чувствителен)<sup>£</sup>  
 Коагулаза-негативни стафилококи (метицилин-чувствителни)  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*<sup>!</sup>  
*Streptococcus pyogenes* и други бета-хемолитични стрептококи  
 Групата на *Streptococcus viridans*

##### Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

*Campylobacter* spp.  
*Eikenella corrodens*  
*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pasteurella multocida*

##### Анаеробни микроорганизми

*Bacteroides fragilis*  
*Fusobacterium nucleatum*  
*Prevotella* spp.

#### Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем

##### Аеробни Грам-положителни микроорганизми

*Enterococcus faecium*<sup>§</sup>

##### 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*

<sup>§</sup>Естествена интермедиерна чувствителност при липса на придобит механизми на резистентност.

<sup>‡</sup>Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни към амоксицилин/клавуланова киселина.

<sup>1</sup>*Streptococcus pneumoniae*, резистентни към пеницилин не трябва да се лекуват с тази форма на амоксицилин/клавуланова киселина ( виж 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 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 клавулановата 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 (таблетки от 875 mg/125 mg два пъти дневно) се прилага на гладно при групи здрави доброволци.

Средни ( $\pm$ SD) фармакокинетични параметри					
Приложено (и) активно (и) вещество (а)	Доза	$C_{max}$	$T_{max}^*$	AUC <sub>(0-24h)</sub>	T 1/2
	(mg)	( $\mu$ g/ml)	(h)	(( $\mu$ g.h/ml)	(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 $\pm$ 0.21
Клавуланова киселина					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2.18 $\pm$ 0.99	1.25 (1.0-2.0)	10.16 $\pm$ 3.04	0.96 $\pm$ 0.12
AMX – амоксицилин, CA – клавуланова киселина					
*Медианна (обхват)					

Серумните концентрации на амоксицилин и клавулановата 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 количество на клавулановата киселина в плазмата и 18% от общото количество на амоксицилин в плазмата са свързани с протеини. Привидния 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 устрояват 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 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 (виж точка 4.6)

Доказано е, че амоксицилин и клавулановата киселина преминават през плацентарната бариера (виж 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 и 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 клавулановата киселина за период от 24 часа. За клавулановата киселина, най-голямо 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 (виж 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 пациентите в старческа възраст съществува по-голяма вероятност да имат намалена бъбречна функция, е необходимо внимание при избора на доза и може да е полезно да се проследява бъбречната функция.

#### Пол.

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

#### Бъбречно увреждане

Общият серумен клирънс на амоксицилин/клавуланова киселина намалява пропорционално намаляването на бъбречната функция. Понижаването на лекарствения клирънс е по-изразено за амоксицилин, отколкото за клавуланова киселина, тъй като по-голяма част от амоксицилинът се



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

#### Чернодробно увреждане

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

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

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

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

Не са провеждани проучвания за карциногенност с амоксицилин/клавуланова киселина или с някоя от неговите съставки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### *Ядро на таблетката:*

Микрокристална целулоза  
Кросповидон, Тип А  
Кроскармелоза натрий  
Силициев диоксид колоиден, безводен  
Магнезиев стеарат

#### *Филмово покритие на таблетката*

Основен бутилметакрилатен съполимер  
Титаниев диоксид (E171)  
Талк  
Макрогол 6000

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

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

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

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

OPA/Al/PVC-Al блистери: 10/12/14/20/21/24 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130,  
Dolní Měcholupy  
102 37, Prague 10  
Чешка Република

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

Reg. №: 20200153

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

Дата на първо разрешаване: 23.09.2020 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

29.03.2023 г.

