

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма 1000 mg/200 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Amoxicillin/Clavulanic acid Aptapharma 1000 mg/200 mg powder for solution for injection/infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20210252
Разрешение №	62156 05-04-2023
ВГ/МА/МР	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1000 mg амоксицилин (*amoxicillin*), под формата на амоксицилин натрий (*amoxicillin sodium*) и 200 mg клавуланова киселина (*clavulanic acid*), под формата на калиев клавуланат (*potassium clavulanate*).

1 ml реконституиран разтвор съдържа 50 mg амоксицилин и 10 mg клавуланова киселина.

Помощни вещества с известно действие

Натрий 62,9 mg (2,7 mmol) на флакон.

Калий 39,1 mg (1,0 mmol) на флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор

Бял до почти бял стерилен прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1):

- Тежки инфекции на ухото, носа и гърлото (като мастоидит, перитонзиларни инфекции, епиглотит и синусит, когато са съпроводени от тежки системни признаци и симптоми)
- Тежки обостряния 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 абсцес с разпространяващ се целулит
- Костни и ставни инфекции, в частност остеомиелит
- Интраабдоминални инфекции
- Инфекции на женските полови органи.

Профилактика срещу инфекции, свързани с тежки хирургични операции при възрастни, включващи :

- стомашно-чревен тракт
- тазова кухина
- глава и шия
- операции на жлъчните пътища

Трябва да се вземат предвид на официалните указания относно подходящата употреба на антибактериалните средства.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Навсякъде дозите са изразени съобразно съдържанието на амоксицилин/клавуланова киселина, с изключение на случаите, когато дозите са посочени по отношение на отделната съставка.

При избора на дозата на Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма за лечение на определена инфекция, трябва да вземе предвид:

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

Използването на алтернативни форми на амоксицилин/клавуланова киселина (напр. такива, които осигуряват по-високи дози амоксицилин и/или различни съотношения на амоксицилин и клавуланова киселина) трябва да се имат предвид, съобразно необходимостта (вж. точки 4.4 и 5.1).

Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма прах за инжекционен/инфузионен разтвор осигурява обща дневна доза от 3000 mg амоксицилин и 600 mg клавуланова киселина, когато се прилага, както е препоръчано по-долу. Ако се счита, че се изисква по-висока дневна доза амоксицилин, се препоръчва да се избере алтернативна интравенозна формулировка на амоксицилин/клавуланова киселина, за да се избегне прилагането на ненужно високи дневни дози клавуланова киселина.

Продължителността на терапията трябва да се определи спрямо отговора на пациента. Някои инфекции (напр. остеомиелит) изискват по-дълги периоди на лечение. Лечението не трябва да продължава повече от 14 дни без преглед (вж. точка 4.4 относно продължителната терапия).

Трябва да се обърне внимание на местните препоръки относно подходящата честота на приложение на амоксицилин/клавуланова киселина.

Възрастни и деца ≥ 40 kg

За лечение на инфекции, както е посочено в точка 4.1: 1000 mg/200 mg на всеки 8 часа.

При хирургична профилактика	При процедури с продължителност под 1 час, препоръчителната доза амоксицилин/клавуланова киселина е 1000 mg/200 mg до 2000 mg/200 mg, приложена при индуциране на анестезия. При процедури с продължителност над 1 час, препоръчителната доза амоксицилин/клавуланова киселина е 1000 mg/200 mg до 2000 mg/200 mg, приложена при индуциране на анестезия, с до 3 дози от 1000 mg/200 mg за 24 часа. Ясни клинични признаци на инфекция при операция изискват нормален курс на интравенозно или перорално лечение постоперативно.
-----------------------------	---

Деца < 40 kg

Препоръчителни дози:



- Деца на и над 3 месечна възраст: 25 mg/5 mg на kg, на всеки 8 часа
- Деца под 3 месечна възраст или с тегло под 4 kg: 25 mg/5 mg на kg на всеки 12 часа.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата.

Бъбречни нарушения

Корекциите на дозата се основават на максимално препоръчаното ниво на амоксицилин. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) над 30 ml/min.

Възрастни и деца ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Първоначална доза от 1000 mg/200 mg и след това 500 mg/100 mg, прилагана два пъти дневно
CrCl < 10 ml/min	Първоначална доза от 1000 mg/200 mg и след това 500 mg/100 mg прилагана на всеки 24 часа
Хемодиализа	Първоначална доза от 1000 mg/200 mg, последвана от 500 mg/100 mg на всеки 24 часа, плюс доза от 500 mg/100 mg в края на диализата (тъй като серумните концентрации на амоксицилин и клавуланова киселина намаляват)

Деца < 40 kg

CrCl: 10 до 30 ml/min	25 mg/5 mg на kg прилагани на всеки 12 часа
CrCl < 10 ml/min	25 mg/5 mg на kg прилагани на всеки 24 часа
Хемодиализа	25 mg/5 mg на kg прилагани на всеки 24 часа, плюс доза от 12,5 mg/2,5 mg на kg в края на диализата (тъй като серумните концентрации на амоксицилин и клавуланова киселина намаляват).

Чернодробни нарушения

Прилага се с повишено внимание. Чернодробната функция трябва да се мониторира редовно. (вж. точки 4.3 и 4.4)

Начин на приложение

Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма е за интравенозна употреба

Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма може да се прилага или чрез бавна интравенозна инжекция за период от 3 до 4 минути директно във вената или чрез капково приложение или инфузия в продължение на 30 до 40 минути. Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма не е подходящ за интрамускулно приложение.

При деца на възраст под 3 месеца Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма трябва да се прилага само като инфузия.

Лечението с Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма може да започне с използването на интравенозна лекарствена форма и да завърши с подходяща перорална форма, съобразено спрямо съответния пациент.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт вижте приложение 6.6.

4.3 Противопоказания



Свръхчувствителност към активните вещества, към някой от пеницилините или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди започване на терапия с амоксицилин / клавуланова киселина, трябва да се направи внимателно проучване относно предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорици или други бета-лактамени средства (вж. точки 4.3 и 4.8).

Сериозни и понякога с летален изход 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 Ковни – сериозна алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда (вж. точка 4.8). По-вероятно е тези реакции да се появят при лица с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин и при atopични пациенти. Ако възникне алергична реакция, терапията с амоксицилин / клавуланова киселина трябва да се прекрати и да се назначи 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> <приложение> <употреба> 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 е доказано, че инфекцията се дължи на чувствителен(-и) към амоксицилин организъм (-и), тогава трябва да се обмисли преминаване от амоксицилин/клавуланова киселина към амоксицилин в съответствие с официалните препоръки.

Тази лекарствена форма на Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма може да не е подходяща за употреба, когато има висока степен на риск предполагаемите патогени да са резистентни към бета-лактамени средства, когато тази резистентност не се дължи на бета-лактамази, податливи на инхибиране от клавуланова киселина. Тъй като няма конкретни данни за T> MIC и данните за сравнимите перорални презентации са спорни, тази лекарствена форма (без допълнителен амоксицилин) може да не е подходяща за лечение на резистентни на пеницилин *S. pneumoniae*.

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

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се избягва при съмнение за инфекциозна мононуклеоза, тъй като появата на морбилиформен обрив е свързана с това състояние след употребата на амоксицилин.

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

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



Появата при започване на лечението на генерализирана еритема, придружена от висока температура и придружена с пустули, може да бъде симптом на остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) (вж. точка 4.8). Тази реакция изисква спиране на приема на Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма и е противопоказание за всяко последващо приложение на амоксицилин.

Амоксицилин / клавуланова киселина трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с данни за чернодробни нарушения (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.8).

Съобщава се за чернодробни нарушения главно при мъже и пациенти в старческа възраст и могат да бъдат свързани с продължително лечение. Такива събития са докладвани много рядко при деца. Във всички популации признаците и симптомите обикновено се появяват по време на или непосредствено след спиране на лечението, но в някои случаи може да не се излявят до няколко седмици след прекратяване на лечението. Те обикновено са обратими. Чернодробните нарушения могат да бъдат тежки и при изключително редки случаи се съобщава за смъртни случаи. Те почти винаги се наблюдават при пациенти със сериозно основно заболяване или едновременно прием на лекарства, за които е известно, че е възможно да въздействат на черния дроб (вж. точка 4.8).

При почти всички антибактериални средства, включително амоксицилин, се съобщава се за свързан с употребата на антибиотици колит, който може да варира по тежест от лек до животозастрашаващ (вж. точка 4.8). Ето защо, при пациенти с диария по време на или след приложение на антибиотици е важно тази диагноза да се има предвид. Ако се появи колит, свързан с употребата на антибиотици, приема на амоксицилин/клавуланова киселина трябва незабавно да се преустанови, трябва да се направи консултация с лекар и да се започне подходяща терапия. При тази ситуация са противопоказани лекарства, забавящи перисталтиката.

При продължително лечение се препоръчва периодична оценка на важни функции на организма, включително бъбречна, чернодробна и хематопоетична.

Рядко се съобщава за удължаване на протромбиновото време при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина. Трябва да се прави подходящо проследяване, когато е предписан едновременно прием на антикоагуланти. Може да е необходимо корекция на дозата на пероралните антикоагуланти, за да се поддържа желаното ниво на антикоагулация (вж. точки 4.5 и 4.8).

При пациенти с бъбречни увреждания дозата трябва да се коригира в зависимост от степента на увреждане (вж. точка 4.2).

Много рядко при пациенти с намалено отделяне на урина се наблюдава кристалурия (включително остро бъбречно увреждане), предимно при парентерално лечение. При приложение на високи дози амоксицилин се препоръчва поддържането на задоволителен прием на течности и отделяне на урина, за да се намали вероятността за амоксицилинова кристалурия. При пациенти с катетър в пикочния мехур трябва да се прави редовна проверка на проходимостта (вж. точки 4.8 и 4.9).

По време на лечението с амоксицилин трябва да се използват методи за ензимна глюкозна оксидаза, всеки път, когато се прави изследване за наличие на глюкоза в урината, защото неензимните методи могат да дадат фалшиво положителни резултати.

Наличието на клавуланова киселина в Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма може да предизвика неспецифично свързване на IgG и албумин с клетъчните мембрани на еритроцитите, което води до фалшиво положителен тест на Coombs.



Има съобщения за положителни резултати от теста, използващи Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA тест при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, за които впоследствие е установено, че нямат инфекция с *Aspergillus*. Съобщава се за кръстосани реакции с не-*Aspergillus* полизахариди и полифуранози с Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA тест. Поради това положителните резултати от изследванията при пациенти, получаващи амоксицилин/клавуланова киселина, трябва внимателно да се интерпретират и да се потвърдят с други диагностични методи.

Този лекарствен продукт съдържа 62,9 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 3,1 % от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Този лекарствен продукт съдържа 39,1 mg (1,0 mmol) калий на флакон. 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 широко използвани в практиката, без съобщения за взаимодействие. Въпреки това, в литературата има случаи на увеличено международно нормализирано съотношение при пациенти, поддържани на аценокумарол или варфарин, на които е предписан курс на лечение с амоксицилин. Ако е необходимо едновременно приложение, протромбиновото време или международното нормализирано съотношение трябва да бъдат внимателно наблюдавани при добавянето или отнемането на амоксицилин. Освен това може да са необходими корекции на дозата на пероралните антикоагуланти (вж. точки 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Пеницилините могат да намалят екскрецията на метотрексат, причинявайки потенциално увеличаване на токсичността.

Пробенецид

Едновременното приложение на пробенецид не се препоръчва. Пробенецид понижава бъбречната тубулна секреция на амоксицилин. Едновременната употреба на пробенецид може да доведе до повишени и удължени по време плазмени нива на амоксицилин в кръвта, но не и на клавулановата киселина.

Микофенолат мофетил

При пациенти, приемащи микофенолат мофетил, се съобщава за намаляване на концентрацията на активния метаболит микофенолова киселина (МФК) с приблизително 50% след започване на перорален амоксицилин с клавуланова киселина. Промяната на преддозовото ниво може да не отразява точно промените в общата експозиция на МФК. Следователно 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 непосредствено след завършване на антибиотичната терапия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни не показват директно или индиректно вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж.



точка 5.3). Ограничените данни за употребата на амоксицилин/клавуланова киселина по време на бременност при хора не показват повишен риск от вродени малформации. В единично проучване при жени с преждевременно руптура на феталната мембрана е съобщено, че профилактичното лечение с амоксицилин/клавуланова киселина може да бъде свързано с повишен риск от некротизиращ ентероколит при новородени. Употребата по време на бременност трябва да се избягва, освен ако лекарят не прецени, че е наложителна.

Кърмене

И двете вещества се екскретират в кърмата (ефектът на клавулановата киселина при кърмачета не е известен). Следователно, при кърмачето е възможна появата на диария и гъбична инфекция на лигавиците, затова може да се наложи кърменето да бъде преустановено. Трябва да се вземе предвид възможността за сенсibiliзация. Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва по време на кърмене само след оценка на съотношението полза/риск от лекуващия лекар.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма и проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това могат да възникнат нежелани реакции (напр. алергични реакции, замаяност, гърчове), които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини (вж. 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 проучвания и постмаркетингово наблюдение на амоксицилин/клавуланова киселина, подредени по системо-органи класове на MedDRA са изброени по-долу.

Използвана е следната терминология за класифициране на възникването на нежелани ефекти: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), Много редки ($< 1/10\,000$), С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Инфекции и инфестации	
Кандидоза на кожата и лигавиците	Чести
Свърхрастеж на нечувствителни организми	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Обратима левкопения (включително неутропения)	Редки
Тромбоцитопения	Редки
Обратима агранулоцитоза	С неизвестна честота
Хемолитична анемия	С неизвестна честота
Удължаване на времето на кръвене и протромбиновото време ¹	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система¹⁰	
Ангионевротичен оток	С неизвестна честота
Анафилаксия	С неизвестна честота
Синдром, наподобяващ серумна болест	С неизвестна честота
Алергичен васкулит	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Замаяност	Нечести
Главоболие	Нечести
Гърчове ²	С неизвестна честота
Асептичен менингит	С неизвестна честота



<u>Съдови нарушения</u>	
Тромбофлебит ³	Редки
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>	
Диария	Чести
Гадене	Нечести
Повръщане	Нечести
Нарушено храносмилане	Нечести
Свързан с употребата на антибиотици колит ⁴	С неизвестна честота
Ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството	С неизвестна честота
Остър панкреатит	С неизвестна честота
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>	
Повишаване на AST и/или ALT ⁵	Нечести
Хепатит ⁶	С неизвестна честота
Холестатична жълтеница ⁶	С неизвестна честота
<u>Нарушения на кожата и подкожната тъкан⁷</u>	
Кожен обрив	Нечести
Пруритус	Нечести
Уртикария	Нечести
Еритема мултиформе	Редки
Синдром на Stevens-Johnson	С неизвестна честота
Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота
Булозен екзофолитивен дерматит	С неизвестна честота
Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) 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
Кристурия (включително остро бъбречно увреждане) ⁸	С неизвестна честота
<u>Сърдечни нарушения</u>	
Синдром на Kounis	С неизвестна честота
¹ Вижте точка 4.4 ² Вижте точка 4.4 ³ На мястото на инжектиране ⁴ Включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит (вж. точка 4.4) ⁵ При пациенти, лекувани с бета-лактамени антибиотици, се наблюдава умерено покачване на AST и / или ALT, но значението на тези резултати не е известно. ⁶ Тези събития са наблюдавани и при други пеницилини и цефалоспорици (вж. точка 4.4). ⁷ Ако възникне алергичен дерматит, лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.4). ⁸ Вижте точка 4.9 ⁹ Вижте точка 4.4 ¹⁰ Вижте точки 4.3 и 4.4	

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството 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
България
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци на предозиране

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

При пациенти с нарушена бъбречна функция или при пациенти, които приемат високи дози може да възникнат гърчове.

Съобщава се, че амоксицилин се утаява в катетри на пикочния мехур, предимно след интравенозно приложение на големи дози. Трябва да се прави редовна проверка на проходимостта (вж. точка 4.4).

Лечение на предозиране

Стомашно-чревните симптоми могат да се лекуват симптоматично, като се обръща внимание на водно-електролитния баланс.

Амоксицилин/клавуланова киселина може да се отстрани чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ 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, ПСП) в биосинтетичния път на бактериалния пептидогликан, който е неразделна структурна съставка на бактериалната клетъчна стена. Инхибирането на синтеза на пептидогликан води до отслабване на клетъчната стена, което обикновено е последвано от разпад и клетъчна смърт.

Амоксицилинът е чувствителен към разграждане чрез бета-лактамази, произведени от резистентни бактерии и следователно самостоятелният спектър на действие на амоксицилин не включва организми, които произвеждат тези ензими.

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

Фармакокинетична / фармакодинамична връзка



Времето над минималната инхибиторна концентрация ($T > MIC$) се счита за основен 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 самостоятелно не се инхибират от клавуланова киселина, включително клас В, С и D.
- Промяна на ПСП, които намаляват афинитета на антибактериалния агент към целта.

Непроницаемостта на бактериите или механизмите на ефлуксна помпа може да доведат до или да допринесат за бактериална резистентност, особено при Грам-отрицателни бактерии.

Граници на чувствителност

Граничните стойности на MIC за амоксицилин/клавуланова киселина са тези на Европейския комитет за определяне на антимикробната чувствителност (EUCAST)

Организъм	Критични граници на чувствителност ($\mu\text{g/ml}$)		
	Чувствителни	Междинни	Резистентни
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Коагулазо-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
Ентеробактерии ^{1,4}	-	-	> 8
Грам-отрицателни анаероби ¹	≤ 4	8	> 8
Грам-положителни анаероби ¹	≤ 4	8	> 8
Несвързани с щам-границни стойности ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Посочените стойности са за концентрации на амоксицилин. За целите на изпитването за чувствителност концентрацията на клавуланова киселина е фиксирана на 2 mg/l.

² Посочените стойности са концентрации на оксацилин.

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

⁴ Критичните граници на резистентност със стойности $R > 8 \text{ mg/l}$ потвърждават, че всички изолати с механизми за резистентност са докладвани, 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 избрани видове и е желателно да има местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси съвет от експерт, когато местното разпространение на резистентност е такова, че полезността на агента при поне някои видове инфекции е под въпрос.

Обичайно чувствителни видове

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus faecalis *Gardnerella vaginalis*

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни)[†]

Coagulase-negative staphylococci (метицилин-чувствителни)



Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes и други бета-хемолитични стрептококи
Streptococcus viridans група

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Actinobacillus actinomycetemcomitans
Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae[§]
Pasteurella multocida

Анаеробни микроорганизми

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Видове, за които придобитата резистентност може да представлява проблем

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus faecium[§]

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Резистентни организми

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Acinetobacter sp. *Citrobacter freundii* *Enterobacter* sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Други микроорганизми

Chlamydia trachomatis
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetii
Mycoplasma pneumoniae

[§] Естествена средна чувствителност при липса на придобит механизъм на резистентност.

[‡] Всички метицилин-чувствителни стафилококи са резистентни към амоксицилин/клавуланова киселина.

[§] Всички щамове с резистентност към амоксицилин, която не се медира от бета-лактамази са резистентни към амоксицилин/клавуланова киселина.

¹ Тази лекарствена форма на амоксицилин/клавуланова киселина може да не е подходяща за лечение на *Streptococcus pneumoniae*, които са резистентни на пеницилин (вж. Таблица 4.4)

² Съобщава се за щамове с намалена чувствителност в някои страни на ЕС, с честота по-висока от 10%



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетичните резултати от проучвания, при които 500 mg / 100 mg или 1000 mg / 200 mg амоксицилин/клавуланова киселина се прилага на групи здрави доброволци, приложени като болусна интравенозна инжекция, са представени по-долу.

Средни ($\pm$ SD) фармакокинетични параметри					
<i>Интравенозна болус инжекция</i>					
Приложена доза	Доза	Средна пикова серумна концентрация. (μ g/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Възстановяване в урината (%; 0 до 6 h)
Амоксицилин					
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32.2	1.07	25.5	66.5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105.4	0.9	76.3	77.4
Клавуланова киселина					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10.5	1.12	9.2	46.0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28.5	0.9	27.9	63.8
AMX – амоксицилин, CA – клавуланова киселина					

Разпределение

Около 25% от общата плазмена клавуланова киселина и 18% от общия плазмен амоксицилин се свързват с протеини. Привидният обем на разпределение е около 0,3-0,4 l/kg за амоксицилин и около 0,2 l/kg за клавуланова киселина.

След интравенозно приложение амоксицилин, и клавуланова киселина се откриват в жлъчния мехур, коремната тъкан, кожата, мазнините, мускулните тъкани, синовиалната и перитонеалната течности, жлъчката и гнойта.

Амоксицилинът не се разпределя достатъчно в цереброспиналната течност.

От проучвания върху животни няма доказателства и за двата компонента за значително задържане в тъканите на произхождащ от лекарствения продукт материал. Амоксицилин, както повечето пеницилини, може да бъде открит в кърмата. Следи от клавуланова киселина също могат да се установят в кърмата (вж. точка 4.6).

Доказано е, че както амоксицилин, така и клавулановата киселина преминават плацентарната бариера (вж. точка 4.6).

Биотрансформация

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

Елиминиране



Основният път за елиминиране на амоксицилин е чрез бъбреците, докато при клавулановата киселина той е както чрез бъбречен, така и чрез небъбречен механизъм.

Амоксицилин/клавуланова киселина има среден елиминационен полуживот от около един час и среден общ клирънс от около 25 l/h при здрави индивиди. Приблизително 60 до 70 % от амоксицилина и приблизително 40 до 65 % от клавулановата киселина се екскретират непроменени в урината през първите 6 часа след приложение на единична доза 500/100 mg или еднократна болусна интравенозна инжекция от 1000/200 mg. Различни проучвания установяват, че отделянето с урина е 50-85 % за амоксицилин и между 27-60 % за клавуланова киселина за период от 24 часа. В частност за клавулановата киселина, най-голямото количество лекарство се екскретира през първите 2 часа след приложение.

Едновременната употреба на пробенецид забавя екскрецията на амоксицилин, но не забавя бъбречната екскреция на клавуланова киселина (вж. точка 4.5).

Възраст

Елиминационният полуживот на амоксицилин е сходен при деца на възраст от около 3 месеца до 2 години и по-големи деца и възрастни. За много малки деца (включително недоносени новородени) през първата седмица от живота интервалът на прилагане не трябва да надвишава два пъти дневно, поради незрялост на бъбречния път на елиминиране. Тъй като пациентите в старческа възраст е по-вероятно да са с намалена бъбречна функция, изборът на доза трябва да става внимателно и може да е полезно да се наблюдава бъбречната функция.

Бъбречно увреждане

Общият серумен клирънс на амоксицилин/клавуланова киселина намалява пропорционално с намаляване на бъбречната функция. Намаляването на клирънса на лекарствения продукт е по-силно изразен при амоксицилин, отколкото при клавулановата киселина, тъй като по-висок дял от амоксицилина се екскретира чрез бъбреците. Следователно дозите при бъбречно увреждане трябва да предотвратяват неправомерно натрупване на амоксицилин, като същевременно се поддържат адекватни нива на клавуланова киселина (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Проучванията за токсичност след многократно приложение, проведени при кучета с амоксицилин/клавуланова киселина, показват дразнене на стомаха и повръщане и обезцветен език.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с амоксицилин/клавуланова киселина или компонентите от комбинацията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма



6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма не трябва да се смесва с кръвни продукти, други течности, съдържащи протеини, като протеинови хидролизати или с липидни емулсии за интравенозно приложение. Ако се назначават едновременно с аминогликозид, антибиотиците не трябва да се смесват в спринцовка, контейнер за интравенозни течности или система, поради загуба на активността на аминогликозида.

Разтворите на Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма не трябва да се смесват с инфузионни разтвори, съдържащи глюкоза, декстран или бикарбонат.

6.3 Срок на годност

Прах във флакони.

3 години

Реконституиран разтвор във флакони (за интравенозно инжектиране или преди разреждане за инфузия)

Реконституираният разтвор (1 флакон с 20 ml вода за инжекции Ph.Eur.) Трябва да се използва или разрежи незабавно, в рамките на 20 минути.

Разреден за интравенозна инфузия

Химическата и физическа стабилност след приготвяне на готовия разтвор за инфузия са демонстрирани за 2-3 часа при 25 °C или за 6 часа при 5 °C. От микробиологична гледна точка, разтвореният и разреден разтвор (1 разтворен флакон в минимален обем от 100 ml инфузионна течност) трябва да се използва незабавно.

Интравенозните инфузии на амоксицилин/клавуланова киселина могат да се прилагат с различни интравенозни течности. Задоволителните концентрации на антибиотиците се запазват при 5 °C и при стайна температура (25 °C) в препоръчителните обеми на изброените по-долу инфузионни течности. Ако се разтворят и поддържат при стайна температура (25 °C), инфузиите трябва да приключат в рамките на времето, посочено в таблицата по-долу.

<u>Интравенозна инфузия</u>	<u>Стабилност при 25 °C</u>
Вода за инжекции Ph.Eur.	3 часа
Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инфузионен разтвор	3 часа
Натриев хлорид инжекционен разтвор 1959 (Рингер)	2 часа
Интравенозна инфузия на натриев лактат (Рингер-лактат: Хартман)	2 часа
Калиев хлорид 3 mg/ml (0,3 % w/v) и натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 % w/v) инфузионен разтвор	2 часа

При съхранение при 5 °C, реконституираните разтвори от Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма могат да се добавят към предварително охладени инфузионни торбички, съдържащи или вода за инжекции Ph. Eur. или натриев хлорид BP (0,9 % w/v), който може да се съхранява до 6 часа. Инфузията трябва да се приложи веднага след достигане на стайна температура.



Стабилността на разтворите на Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма зависи от концентрацията. В случай, че се налага използването на по-концентрирани разтвори, периодът на стабилност трябва съответно да се коригира.

Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма е по-малко стабилна при инфузии, съдържащи глюкоза, декстран или бикарбонат. Реконституираните разтвори на амоксицилин/клавуланова киселина могат да се инжектират в система за период от 3 до 4 минути.

Неизползваното количество антибиотичен разтвор трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма се предлага в прозрачни стъклени флакони от 20 ml (тип II), с червена хлоробутилова запушалка тип I и алуминиева капачка с виолетово полипропиленово капаче.

Опаковки от 1, 10 или 100 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба. Изхвърлете неизползвания разтвор.

Разтварянето/разреждането трябва да се извършва при асептични условия. Разтворът трябва да се провери визуално за наличие на частици и обезцветяване преди приложение. Разтворът трябва да се използва само ако е бистър и без частици.

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

Приготвяне на разтвори за интравенозна инжекция

Нормалният разтворител е вода за инжекции Ph. Eur.. Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма 1000 mg/200 mg трябва да се разтвори в 20 ml разтворител. Получава се приблизително 20,9 ml разтвор за еднократна употреба. По време на разтварянето може да се появи преходно розово оцветяване на разтвора. Реконституираните разтвори обикновено са безцветни до жълти на цвят.

Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма трябва да се прилага в рамките на 20 минути след разтваряне.

Приготвяне на разтвори за интравенозна инфузия

Флаконите Амоксицилин/клавуланова киселина АптаФарма не са предназначени за многодозова употреба.

Амоксицилин/Клавуланова киселина АптаФарма трябва да се разтвори, както е описано по-горе в раздела Приготвяне на разтвори за интравенозна инжекция. Без забавяне приготвеният разтвор трябва да се добави към 100 ml инфузионна течност, като се използва мини-мешалка или бюрета.

Трябва да се използва само бистър разтвор без частици.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Apta Medica Internacional d.o.o
Likozarjeva Ulica 6
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20210252

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

Дата на първо разрешаване: 25.08.2021
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

15 Февруари 2023

