

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амоксиплюс 1000 mg/200 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Amoxiplus 1000 mg/200 mg powder for solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1000 mg амоксицилин (като амоксицилин натрий)/(amoxicillin (as amoxicillin sodium)) и 200 mg клавуланова киселина (като калиев клавуланат)/(clavulanic acid (as potassium clavulanate)).

Помощни вещества с известно действие: всеки флакон Амоксиплюс 1000 mg/200 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 62,9 mg (2,7 mmol) натрий и 39,3 mg (1,0 mmol) калий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор.
Бял до почти бял стерил прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Амоксиплюс е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1):

- тежки инфекции на ушите, носа и гърлото (мастоидит, перитонзиларни инфекции, епиглотит и синусит, придружен от тежки системни признаци и симптоми);
- 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.

Профилактика срещу инфекции, свързани с големи оперативни интервенции при възрастни, като такива включващи:

- гастро-интестиналния тракт;
- тазовата кухина;
- главата и шията;
- операции на жлъчните пътища.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20230230
Разрешение №	64167
БГ/МА/МР -	15-12-2023
Одобрение №	



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 Амоксиплюс за лечение на отделната инфекция трябва да се имат 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, както е посочено по-долу.

Употребата на алтернативни форми на Амоксиплюс (например такива, осигуряващи по-високи дози на амоксицилин и/или различни съотношения на амоксицилин към клавуланова киселина) трябва да се има предвид според необходимостта (вж. точка 4.1 и точка 5.1).

Амоксиплюс прах за инжекционен или инфузионен разтвор осигурява обща дневна доза до 3000 mg амоксицилин и 600 mg клавуланова киселина, когато се прилага, както се препоръчва по-долу. Ако се счита, че е необходима по-висока дневна доза на амоксицилин, препоръчва се използването на друго лекарство, съдържащо амоксицилин/клавуланова киселина, за да се избегне прилагането на ненужно високи дневни дози на клавулановата киселина (вж. точки 4.4 и 5.1).

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

Трябва да се обърне внимание на местните указания за правилна честота и дозиране на амоксицилин/клавуланова киселина.

Възрастни и деца < 40 kg

Препоръчвани дози за лечение на инфекциите, както е показано в точка 4.1:

За лечение на инфекции, както е показано в точка 4.1:

- 1000 mg/100 mg на всеки 8-12 часа или
- 2000 mg/200 mg на всеки 12 часа.

При много тежки инфекции дозата може да се повиши до максимум 2000 mg/200 mg на всеки 8 часа.

За хирургична профилактика	За интервенции с продължителност по-малка от 1 час, препоръчваната доза амоксицилин/клавуланова киселина е 1000 mg/100 mg до 2000 mg/200 mg, приложена по време на въвеждане в анестезия. За интервенции с продължителност по-голяма от 1 час, препоръчваната доза амоксицилин/клавуланова киселина е 1000 mg/100 mg до 2000 mg/200 mg, приложена по време на въвеждане в анестезия, до 3 дози от 1000 mg/100 mg за 24 часа. Изявена клинична симптоматика на инфекция при операция, налага въвеждане по време на постоперативния период на стандартен курс с интравенозна или перорална терапия.
----------------------------	--



Деца < 40 kg

Препоръчителни дози:

- Деца на възраст 3 и повече месеца: 50 mg/5 mg/kg на всеки 8 часа.
- Деца на възраст под 3 месеца или с тегло под 4 kg: 50 mg/5 mg/kg на всеки 12 часа.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага корекция на дозата.

Пациенти с бъбречно увреждане

Коригирането на дозата се основава на максималното препоръчано ниво на амоксицилин. Не се налага корекция на дозата при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) над 30 ml/мин.

Пациенти с чернодробно увреждане

Трябва да се дозира внимателно и чернодробната функция да се проследява на равни интервали от време (вж. точки 4.3 и 4.4).

Начин на приложение

Амоксиплюс е предназначен за интравенозно приложение.

Амоксиплюс може да се прилага или чрез бавна интравенозна инжекция за период от 3 до 4 минути директно във вена, или капково, или чрез инфузия за 30 до 40 минути.

Амоксиплюс не е подходящ за интрамускулно приложение.

При деца на възраст под 3 г. Амоксиплюс трябва да се прилага само чрез инфузия.

Лечението с Амоксиплюс може да се започне чрез използване на интравенозна форма и да се завърши с подходяща за всеки пациент форма за перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към които и да е от пеницилините.

Анамнеза за тежка незабавна реакция на свръхчувствителност (например 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 лечение с амоксицилин/клавуланова киселина, пациентът трябва да се разпита внимателно по отношение на предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини или други бета-лактамни продукти (вж. точки 4.3 и 4.4).

Сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактоидни) са съобщавани при пациенти, лекувани с пеницилин. По-вероятно е тези реакции да се появят 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.

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

Употребата на тази форма на Амоксиплюс може да не е подходяща, когато е предвиден висок риск предполагаемите патогени да са с 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*. За покриването на този патоген може да е необходима доза от най-малко 2000 mg/200 mg на всеки 12 часа.

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

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

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

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

При започване на лечението появата на силно зачервен генерализиран еритем, съпроводен от пустула, може да е симптом на остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.8). Тази реакция налага спиране на лечението с Амоксиплюс и е противопоказание за последващо лечение с амоксицилин.

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се прилага внимателно при пациенти с данни за чернодробно увреждане (вж. точка 4.2, 4.2 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 преустановяването 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 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 и може да варира по тежест от лек 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/клавулановата киселина трябва да се преустанови незабавно, да се направи консултация с лекар и да се започне подходящо лечение. В тази ситуация са противопоказани анти-перисталтичните 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 се наложи корекция 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 увреждането (вж. точка 4.2).

При пациенти с намалено отделяне на урина много рядко е наблюдавана кристалурия, 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 от амоксицилинова кристалурия. При пациенти с катетър в пикочния мехур трябва да се провежда редовен визуален контрол (вж. точка 4.9).

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

Наличието на клавуланова киселина в Амоксиплюс 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 изпитванията, използващи Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA тест при пациенти, получаващи амоксицилин/клавуланова киселина, за които след това е установено, че са свободни от инфекция с *Aspergillus*. Съобщавани са кръстосани реакции с не-*Aspergillus* полизахариди и полифуранози с Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA тест. Следователно положителните резултати от изпитвания при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина, трябва да бъдат интерпретирани внимателно и да се потвърдят чрез други диагностични методи.

Този лекарствен продукт съдържа 62,9 mg (2,7 mmol) натрий на флакон. Това трябва да се има предвид от пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 39,3 mg (1,0 mmol) калий на флакон. Да се има предвид при пациенти с намалена бъбречна функция или пациенти на диета с контролиран прием на калий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Перорални антикоагуланти

Пероралните антикоагуланти и пеницилиновите антибиотици са използвани широко в практиката без съобщения за взаимодействия. Въпреки това в литературата има описани случаи на повишено международно нормализирано отношение (INR) при пациенти на аценокумарол или варфарин и предписан курс 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 се наложи корекция на дозата на пероралните антикоагуланти (вж. точки 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Пеницилините може да намалят екскрецията на метотрексат, причинявайки потенциално повишаване на токсичността.

Пробенецид

Едновременната употреба на пробенецид не се препоръчва. Пробенецид намалява бъбречната тубуларна 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.

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 (вж. 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 профилактичното лечение с амоксицилин /клавуланова киселина може да е свързано с повишен риск от некротизиращ ентереколит 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). Следователно са възможни диария и гъбична инфекция на лигавиците при кърмачето, което може да наложи преустановяване на кърменето. Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва по време на кърмене само след преценка от лекуващия лекар на съотношението риск/полза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания 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 (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Нежеланите лекарствени реакции, получени от клиничните проучвания и от постмаркетинговото наблюдение с амоксицилин/клавуланова киселина, категоризирани са по MedDRA системо-органи класове и са изброени по-долу.

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

Много чести (<1/10);

Чести (<1/100 до <1/10);

Нечести (<1/1 000 до <1/100);

Редки (<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 микроорганизми	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 на протромбиновото време ¹	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система¹⁰	
Ангионевротичен оток	С неизвестна честота
Анафилаксия	С неизвестна честота



Синдром, подобен на серумна болест	С неизвестна честота
Хиперсензитивен васкулит	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	
Замаяност	Нечести
Главоболие	Нечести
Обратима хиперактивност	С неизвестна честота
Гърчове ²	С неизвестна честота
Стомашино-чревни нарушения	
Диария	Много чести
Гадене ³	Чести
Повръщане	Чести
Нарушено храносмилане	Нечести
Колит, свързан с приложението на антибиотици ⁴	С неизвестна честота
Черен "космат" език (black hairy tongue)	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения	
Повишаване на AST и/или ALT ⁵	Нечести
Хепатит ⁶	С неизвестна честота
Холестатична жълтеница ⁶	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан⁷	
Кожен обрив	Нечести
Сърбеж	Нечести
Уртикария	Нечести
Еритема мултиформе	Редки
Синдром на Стивънс-Джонсън	С неизвестна честота
Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота
Булозен ексфолиативен дерматит	С неизвестна честота
Остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP) ⁹	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Интерстициален нефрит	С неизвестна честота
Кристалурия ⁸	С неизвестна честота



- ¹ Вж. точка 4.4
- ² Вж. точка 4.4
- ³ Появата на гадене е по-честа при перорален прием на високи дози. Ако се появят реакции от страна на гастроинтестиналния тракт, те могат да се намалят с прием на Augmentin в началото на храненето.
- ⁴ Включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит (вж. точка 4.4)
- ⁵ Умерено повишаване на AST и/или ALT са установени при пациенти, лекувани с бета-лактамни антибиотици, но значението на тези промени не е изяснено.
- ⁶ Такива реакции са установени и след приложение на други пеницилини и цефалоспорици (вжл точка 4.4).
- ⁷ Ако се появи алергичен дерматит, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).
- ⁸ Вж. точка 4.9
- ⁹ Вж. точка 4.4
- ¹⁰ Вж. точка 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: 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 (вж. 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 прави редовен визуален контрол (вж. точка 4.4).

Лечение на интоксикация

Симптомите от страна на гастроинтестиналния тракт могат да се лекуват симптоматично, като се обърне специално 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 пеницилини, включително бета-лактамазни инхибитори; АТС код: J01CR02



Механизъм на действие

Амоксицилин е полусинтетичен пеницилин (бета-лактам антибиотик), който инхибира един или повече ензима (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.

Фармакокинетично/Фармакодинамично отношение

Времето над минималната инхибираща концентрация ($T > MIC$) 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.

Критични граници (Breakpoints)

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

Микроорганизъм	Критични граници на чувствителност (g/ml) (Susceptibility Breakpoints (g/ml))		
	Чувствителни	Интермедиерни	Резистентни
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Коагулаза-негативни стафилококи ²	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25



<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Грам-отрицателни анаероби ¹	≤ 4	8	> 8
Грам-положителни анаероби ¹	≤ 4	8	> 8
Критични граници, несвързани видово ¹	≤ 2	4-8	> 8

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

² Съобщените стойности са за оксацилин.

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

⁴ Критични граници за резистентност със стойности R>8 mg/L подсигуряват съобщаването като резистентни на всички изолати с механизми за резистентност.

⁵ Критичните граници в таблицата се базират на критичните граници на бензилпеницилин.

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

Микроорганизми, които обикновено са чувствителни
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-чувствителен) <i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> и други бета-хемолитични стрептококиГрупата на <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u>
<i>Campylobacter</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Анаеробни микроорганизми</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Видове, 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</i>
Микроорганизми с вродена резистентност
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Acinetobacter</i> <i>sp. Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> <i>r sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> <i>spp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Други микроорганизми</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Coxiella</i>
Естествената интермедиерна чувствителност при липса на придобит механизъм на резистентност. Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни към амоксицилин/клавуланова киселина. ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i>, резистентни към пеницилин не трябва да бъдат лекувани с тази форма на амоксицилин/клавуланова киселина (вж. точки 4.2 и 4.4). ² Щамове с намалена чувствителност са докладвани в някои страни в Европейския съюз с честота по-висока от 10%.² Щамове с намалена чувствителност са докладвани в някои страни в Европейския съюз с честота, по-висока от 10%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

По-долу са представени фармакокинетичните резултати от едно проучване, при което амоксицилин/клавуланова киселина е приложен на групи здрави доброволци под формата на 2000 mg/200 mg интравенозна инфузия за 30 минути.

Средни фармакологични параметри					
Приложена доза	Доза	Средна върхова серумна концентрация		AUC	Възстановено време
		(g/ml)	(h)	(h.mg/l)	(h)
Амоксицилин					



AMX/CA 2000 mg/200 mg	2000 mg	105,4 21	-	76,3	74,7
Клавуланова киселина					
AMX/CA 2000 mg/200 mg	200 mg	13,9 2,8	-	18,2 3,0	51,4
AMX – амоксицилин, СА – клавуланова киселина					

Разпределение

Около 25% от общото съдържание на клавулановата киселина в плазмата и 18% от общото съдържание 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 клавулановата киселина.

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

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

Биотрансформация

Амоксицилин частично се екскретира в урината като неактивна 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 като въглероден диоксид в издишвания въздух.

Елиминиране

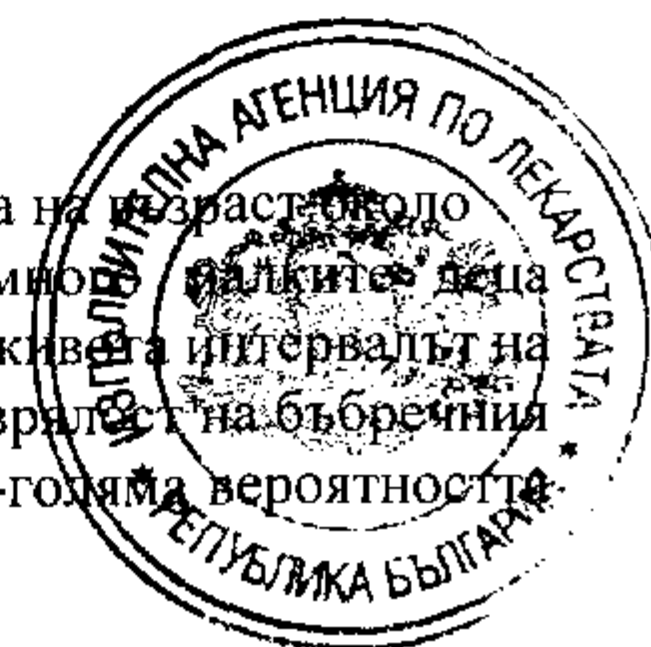
Основният път на елиминиране на амоксицилин е през бъбреците, докато клавулановата киселина се елиминира както по бъбречни, така и по извънбъбречни механизми.

Амоксицилин/клавуланова киселина има среден елиминационен полуживот от приблизително един час и среден общ клирънс 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/клавулановата киселина 500 mg/100 mg или 1000 mg/200 mg болусна интравенозна инжекция. 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 два часа след приложение.

Едновременното приложение на пробенецид забавя екскрецията на амоксицилин, но не забавя бъбречната екскреция на клавулановата киселина (вж. 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 е по-голяма вероятността



да имат намалена бъбречна функция, изборът на дозата трябва да е с повишено внимание и може да е полезно да се проследява бъбречната функция.

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

Чернодробно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват определен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Амоксиплюс не съдържа помощни вещества.

6.2 Несъвместимости

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

Амоксиплюс не трябва да се смесва с кръвни продукти, други протеинови течности като протеинов хидролизат и интравенозни липидни емулсии. Когато се прилагат едновременно с аминокликозид, антибиотиците не трябва да се смесват в спринцовката, резервоара за интравенозна течност или комплекта за приложение, тъй като ефектът на аминокликозида е нарушен при тези условия.

Амоксиплюс не трябва да се смесва с инжекционен разтвор на глюкоза, разтвор на декстроза или разтвор на натриев бикарбонат.

6.3 Срок на годност

3 години

Приготвен разтвор:

Приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно (в рамките на 20 минути) при 25 °C или трябва да се разрежда допълнително.

След разреждане:

Химическата и физическата стабилност на разрежения разтвор е обоснована, както е описано в точка 6.6.



От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне/разтваряне/разреждане изключва риска от микробно замърсяване, разтворът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Амоксиплюс се предлага в безцветни стъклени флакони (тип III, 24,9ml) плътно затворени с бромобутилова гумена запушалка, алуминиева капачка тип flip-off и PP защитна капачка поставени по 10 броя в картонена кутия заедно с листовката за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба. Всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли.

Разтварянето трябва да се извърши при асептични условия. Разтворът трябва да се провери визуално за наличие на частици или промяна на цвета преди приложение.

Разтворът трябва да се използва само ако разтворът е бистър и без частици.

Флаконите Амоксиплюс не са подходящи за многодозова употреба.

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне на разтвора за интравенозно инжектиране Нормалният разтворител е вода за инжекции.

По време на разтваряне може да се развие временно розово оцветяване. Приготвеният разтвор обикновено е безцветен до бледо сламеножълт.

Амоксиплюс, приложен като болус инжекция, трябва да се приложи в рамките на 20 минути след разтваряне.

Разтворът на Амоксиплюс от 1,2 g трябва да се разтвори в 20 ml разтворител. Това води до приблизително 20,9 ml разтвор за еднократно приложение.

Приготвяне на разтвор за интравенозна инфузия

Амоксиплюс трябва да се разрежда, както е описано в раздела за подготовка на инжекцията.

Приготвеният разтвор трябва да се добави незабавно към 100 ml инфузионна течност, като се използва малък инфузионен сак или инфузионна бюрета.

Разреден разтвор за интравенозна инфузия

Разтворът на Амоксиплюс, разтворен във вода за инжекции, 0,9% разтвор на натриев хлорид, разтвор на Рингер, разтвор на Хартман, 0,3% калиев хлорид и 0,9% натриев хлорид, вода за инжекции, е безцветен, бистър и не съдържа чужди вещества.

Доказана е химическа и физическа стабилност за 2-3 часа при 25 °C или за 8 часа при 5 °C.

От микробиологична гледна точка, разтвореният и разреден разтвор (1 разтворен флакон в обем най-малко 100 ml инфузионен разтвор) трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.	Стабилност при
Интравенозна инфузия	25 °C
Вода за инжекции	3 часа
0,9% интравенозен натриев хлорид	3 часа
Разтвор на Рингер	3 часа
(Ringer-Lactate: разтвор на Hartmann)	2 часа



0,3% калиев хлорид и 0,9% натриев хлорид интравенозна инфузия	2 часа
---	--------

Вода за инжекции	8 часа
0,9% натриев хлорид i.v. инфузия	8 часа

Стабилността на разтвора Амоксиплюс зависи от концентрацията. В случай на приложение в разтвор с по-висока концентрация, периодът на стабилност трябва да се коригира съответно.

Амоксиплюс е по-малко стабилен в инфузионни разтвори, съдържащи глюкоза, декстран и бикарбонат. Следователно, разтвореният разтвор на Амоксиплюс не трябва да се добавя към такива инфузии.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Булфарма ООД
ул. Нешо Чипев 1
Пещера 4550
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №:

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2023

