

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амоксиклав 1000 mg /200 mg прах за инжекционен разтвор
Amoksiklav 1000 mg /200 mg powder for solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20020016
Възрешение №	62896
Вс/МА/МР	03-07-2023
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон Амоксиклав 1000 mg /200 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор 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*). Съотношението е 5:1.

За пълен списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен или инфузионен разтвор (бял до жълтеникав прах).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Амоксиклав 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, когато са придружени от тежки системни признаци и симптоми)
- Остри екзацербации на хроничен бронхит (адекватно диагностицирани)
- Придобита в обществото пневмония
- Цистит
- Пиелонефрит
- Инфекции на кожата и меките тъкани и по-специално целулит, ухапвания от животни, тежък зъбен абсцес с разпространяващ се целулит
- Инфекции на костите и ставите, по-специално остеомиелит
- Интраабдоминални инфекции
- Инфекции на женските полови органи .

Профилактика срещу инфекции, свързани с големи хирургически процедури при възрастни, като например хирургически процедури на:

- Гастро-интестиналният тракт
- Тазовата кухина
- Главата и шията

Операции на жлъчните пътища.

Трябва да се съобразяват официалните местни ръководства за правилна употреба на антибактериалните средства.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Навсякъде дозите са изразени чрез отношението амоксицилин/клавуланова киселина, освен когато дозите са посочени по отношение на отделен компонент.



Дозировка

Дозата Амоксиклав, която се избира за лечение на отделна инфекция, трябва да се назначава, като се вземат предвид:

- очакваните патогени и вероятната им чувствителност към антибактериални средства (вж. точка 4.4)
- тежестта и мястото на инфекцията,
- възрастта, теглото и бъбречната функция на пациента, както е указано по-долу.

При необходимост трябва да се имат предвид алтернативни лекарствени форми на Амоксиклав (например тези, при които има по-високи дози амоксицилин и/или различни съотношения на амоксицилин с клавуланова киселина) (вж. точки 4.4 и 5.1).

Амоксиклав прах за инжекционен или инфузионен разтвор предоставя обща дневна доза от 3000 mg амоксицилин и 600 mg клавуланова киселина, когато се прилага както е препоръчано по-долу. Ако се приеме, че е необходима по-висока дневна доза амоксицилин, се препоръчва да се избере друг продукт амоксицилин/клавуланова киселина с цел да се избегне приема на ненужно високи дневни дози клавуланова киселина.

Продължителността на лечението трябва да се определя въз основа на отговора на пациента. Някои инфекции (например остеомиелит) изискват по-дълги периоди на лечение. Лечението не трябва да бъде продължавано повече от 14 дни без преглед (вж. точка 4.4 относно продължителното лечение).

Трябва да се вземат предвид местните указания за подходящи честоти на прилагане на дозите амоксицилин / клавуланова киселина.

Възрастни и деца ≥ 40 kg

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

За хирургическа профилактика	При процедури с продължителност по-малко от 1 час препоръчваната доза Амоксиклав е 1000 mg/200 mg до 2000 mg/200 mg, дадени при индукцията на анестезията (Дози от 2000 mg/200 mg може да се постигнат чрез използване на алтернативни интравенозни форми на амоксицилин/клавуланова киселина). При процедури с продължителност по-голяма от 1 час препоръчваната доза Амоксиклав е 1000 mg/200 mg до 2000 mg/200 mg дадени при индукцията на анестезията до 3 дози от 1000 mg/200 mg за 24 часа. Ясните клинични признаци на инфекция при операцията ще изискват нормален курс интравенозна или перорална терапия постоперативно.
------------------------------	--

Деца < 40 kg:

Препоръчителни дози:

Деца на възраст 3 месеца и повече: 25 mg/5 mg/ kg телесно тегло на всеки 8 часа

Деца на възраст по-малко от 3 месеца или с тегло по-малко от 4 kg: 25 mg/5 mg/ kg телесно тегло на всеки 12 часа.

Пациенти в старческа възраст

Не се счита, че е необходима корекция на дозата

Бъбречни нарушения

Корекциите на дозата се основават на максималното препоръчително ниво на амоксицилин. Не се налага корекция на дозата при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) по-голям от 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 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 и на амоксицилин, и на клавуланова киселина намаляват)

Деца < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	25 mg/5 mg на килограм, прилагани на всеки 12 часа
CrCl < 10 ml /min	25 mg/5 mg на килограм, прилагани на всеки 24 часа
Хемодиализа	25 mg/5 mg на килограм, прилагани на всеки 24 часа, плюс доза от 12,5 mg/2,5 mg на килограм в края на диализата (тъй като серумните концентрации и на амоксицилин, и на 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

Амоксиклав е за интравенозна употреба.

Амоксиклав може да се прилага както чрез бавна интравенозна инжекция за период 3 до 4 мин директно във вената, така и чрез интермитентна инфузия капкова инфузия или инфузия за 30 до 40 мин. Приготвянето на разтвора е описано в точка 6.6. Интрамускулното приложение на Амоксиклав не е подходящо.

На деца на възраст по-малко от 3 месеца трябва да бъде прилаган Амоксиклав само чрез инфузия.

Лечението с Амоксиклав може да се започне с използването на интравенозен препарат и да приключи с подходяща перорална лекарствена форма, както се сметне за уместно за всеки отделен пациент.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества, към някои от пеницилиновите антибиотици или към някое от помощните вещества.

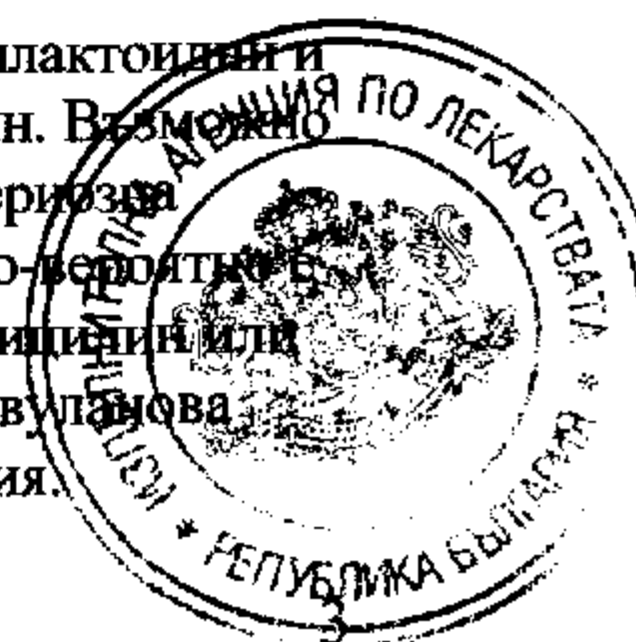
Анамнеза за тежка незабавна реакция на свръхчувствителност (напр. анафилаксия) към друго бета-лактамно средство (напр. цефалоспорин, карбапенем или монобактам).

Анамнеза за жълтеница или друго чернодробно нарушение, асоциирани с приема 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, трябва да се направи внимателно задаване на въпроси по отношение на предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорици или други бета-лактамни средства (вж. точки 4.3 и 4.8).

Сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (включително анафилактични и тежки кожни нежелани реакции) са съобщавани при пациенти, лекувани с пеницилин. Възможно е също реакциите на свръхчувствителност да прогресират до синдром на Kounis – сериозна алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда (вж. точка 4.8). По-вероятно е тези реакции да се появят при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилини 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 е доказано, че инфекцията се дължи на чувствителен(-и) към амоксицилин организъм(-и), тогава трябва да се помисли за преминаване от амоксицилин/клавуланова киселина към амоксицилин в съответствие с официалните препоръки.

Тази лекарствена форма на Амоксиклав може да не е подходяща за употреба, когато е налице висока степен на риск предполагаемите патогени да са резистентни към бета-лактамни 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 лекарствени форми са спорни, при препоръчителни дози до 1000 mg/100 mg на 8 часа тази лекарствена форма (без допълнителен амоксицилин) може да не е подходяща за лечение на заболяване, причинено от резистентни към пеницилин *S. pneumoniae*. За повлияване на този патоген се изискват дози от поне 2000 mg/200 mg на 12 часа.

При пациенти с нарушена бъбречна функция или при пациенти, които приемат високи дози може да възникнат гърчове (виж точка 4.8).

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се избягват, ако има съмнение за инфекциозна мононуклеоза, тъй като след употреба на амоксицилин е възможно да се появи морбилиформен обрив.

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

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

Появата в началото на лечението на генерализирана еритема в началото на лечението, придружена от висока температура и проявена с пустули може да бъде симптом на остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.8). Тази реакция изисква спиране на приема на Амоксиклав и е противопоказание за последващо приложение на амоксицилин.

Пациенти с чернодробни нарушения трябва да бъдат дозирани внимателно (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.8). Съобщава се за чернодробни събития главно при мъже и пациенти в старческа възраст и те могат да се свържат с продължително лечение. За такива събития се съобщава много рядко при деца. Във всички популации обикновено се появяват признаци и симптоми по време на или непосредствено след лечението, но в някои случаи може да не се изявят до няколко седмици след прекратяване на лечението. Те обикновено са обратими. Чернодробните събития могат да бъдат тежки и в изключително редки случаи се съобщава за смъртни случаи. Те почти винаги се наблюдават при пациенти с тежки основни заболявания или едновременен 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 за свързан с употребата на антибиотици колит, който варира по тежест от лек до животозастрашаващ (вж. точка 4.8). Ето защо, при пациенти с диария по време на или след приложение на антибиотик, е важно да се има предвид тази диагноза. Ако се появи колит, свързан с приема на антибиотик, Амоксиклав трябва незабавно да се прекрати, трябва да се направи консултация с лекар и да се започне подходяща терапия. При тази ситуация са противопоказани лекарства, забавящи перисталтиката.

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 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.

При продължително лечение се препоръчва периодична оценка на важни функции на организма, включително бъбречната, чернодробната и хемопоетичната функция.



Рядко се съобщава за удължаване на протромбиновото време при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина. Трябва да се прави подходящо проследяване, когато е предписан едновременен прием на антикоагуланти. Може да е необходима 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).

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 поддържане 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 на проходимостта (вж. точки 4.8 и 4.9).

По време на лечение с амоксицилин трябва да се използват ензимни глюкозооксидазни методи 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 Амоксиклав 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 изследванията при използване на теста Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA 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 при теста Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Поради това, положителните резултати от тестовите при пациенти, приемащи амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се тълкуват предпазливо и да се потвърдят с други диагностични методи.

Флакон с 1200 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор съдържа 1 mmol калий (39 mg). Това е от значение за пациенти с намалена бъбречна функция или пациенти на контролирана по отношение на калий диета.

Всеки флакон с 1200 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор съдържа приблизително 2,7 mmol натрий (63 mg). Това трябва да се има предвид при пациенти на контролирана по отношение на натрий диета.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Перорални антикоагуланти

Перорални антикоагуланти и пеницилинови антибиотици са широко използвани в практиката, без съобщения за взаимодействие. Въпреки това, в литературата има случаи на увеличено международно нормализирано отношение (INR) при пациенти, поддържани с аценокумарол или варфарин, на които е предписан курс с амоксицилин. Ако е необходимо едновременното приложение, протромбиновото време или международното нормализирано отношение (INR) 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 може да намалят екскрецията на метотрексат и така да причинят потенциално повишаване на токсичността.

Пробенецид



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, е докладвано понижаване на пре-дозовата концентрация на активния метаболит микофенолова киселина (МРА) с приблизително 50% след перорален прием на амоксицилин с клавуланова киселина. Промяната в пре-дозовите нива е възможно да не представя точните изменения в цялостната експозицията на МРА. По тази причина промяна в дозировката на микофенолат мофетил не е необходима, в случай че липсват клинични признаци за дисфункция на присадката. Необходимо е внимателно клинично наблюдение по време на такава комбинирана терапия, както и непосредствено след антибиотичното лечение.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално 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. Единично проучване при жени с преждевременна руптура на амниона съобщава, че профилактично 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 смята, че тя е наложителна.

Кърмене

И двете вещества се отделят в кърмата (не се знае нищо за въздействието на клавулановата киселина върху кърмачето). Следователно, при кърмачето са възможни диария и гъбична инфекция на лигавиците, така че може да се наложи кърменето да бъде прекратено.

Трябва да се вземе предвид възможността за сенсibilизация.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работата с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това може да възникнат нежелани реакции (напр. алергични реакции, замаяност и гърчове), които могат да повлияят на способността за шофиране и безопасна работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

НЛР, получени от клинични изпитвания и постмаркетинговото наблюдение, подредени по системо-органните 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

- Чести кожно-лигавична кандидоза
С неизвестна честота свръхрастеж на нечувствителни организми

Нарушения на кръвта и лимфната система

- Редки обратима левкопения (включително неутропения)
тромбоцитопения
С неизвестна честота обратима агранулоцитоза
хемолитична анемия
удължаване на времето на кръвене и протромбиновото време (вж. точки 4.4 и 4.5)

Сърдечни нарушения:

- С неизвестна честота Синдром на Kounis

Нарушения на имунната система (вж. точки 4.3 и 4.4)

- С неизвестна честота ангионевротичен оток
анафилаксия
синдром наподобяващ серумна болест
алергичен васкулит

Нарушения на нервната система

- Нечести замайване
главоболие
С неизвестна честота гърчове (вж. точка 4.4), асептичен менингит

Съдови нарушения

- Редки тромбофлебит (на мястото на прилагане)

Стомашно-чревни нарушения

- Чести диария
гадене
Нечести повръщане
нарушено храносмилане
С неизвестна честота колит, свързан с приема на антибиотик (включително псевдомембранозен колит и хеморагичен колит, вижте точка 4.4)
Ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството
Остър панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

- Нечести повишения на AST и/или ALT (забелязано е умерено повишение при пациенти, лекувани с бета-лактамни антибиотици, но значението на тези резултати не е известно)
С неизвестна честота хепатит, холестатична жълтеница (тези събития са наблюдавани и при други пеницилини и цефалоспорини, вижте точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Ако възникне алергичен дерматит, лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.4).

- Нечести кожен обрив
прурит
уртикария
Редки еритема мултиформе
С неизвестна честота синдром на Stevens-Johnson
токсична епидермална некролиза
булозен ексфолиативен дерматит
остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), (вж. точка 4.4)



4.4)
лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми
(DRESS)
Линеарна IgA болест

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота интерстициален нефрит
кристалурия (включително остро бъбречно увреждане)
(вж. 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци на предозиране

Може да се наблюдават гастроинтестинални симптоми и нарушения 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 обърне внимание на водно-електролитния баланс.

Амоксицилин/калиев клавуланат може да се отстрани чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системна употреба; комбинации на пеницилинови антибиотици с бета-лактамазни инхибитори
АТС код: J01CR02

Механизъм на действие

Амоксицилин е полусинтетичен пеницилин (бета-лактам антибиотик), който потиска един или повече ензими (често наричани пеницилин-свързващи протеини, ПСП) в биосинтетичния път на пептидогликана на бактериите, който е интегрален структурен компонент на клетъчната стена на бактериите. Инхибирането на пептидогликановия синтез води до отслабване на клетъчната стена, което обикновено се следва от разпад и клетъчна смърт.

Амоксицилин е чувствителен към разграждане чрез бета-лактамази, произведени от резистентни бактерии и затова спектърът на действие на амоксицилин самостоятелно не включва организми, които произвеждат тези ензими.



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

ФК/ФД връзка

Времето над минималната инхибираща концентрация ($T > MIC$) се счита за основен фактор, определящ ефикасността при амоксицилин.

Механизми на резистентност

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

- Инактивиране от тези бактериални бета-лактамази, които сами не се инхибират от клавуланова киселина, включително и клас В, С и D.
- Промяна на ПСП, което намалява афинитета на антибактериалното средство към целта. Непроницаемостта на бактериите или ефлукс помпа механизми могат да причинят или да допринесат за бактериална резистентност, особено при Грам-отрицателните бактерии.

Граници на чувствителност

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

Микроорганизъм	Гранични стойности 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
Гранични стойности, несвързани с видовете ¹	≤ 2	4-8	> 8

1 Посочените стойности са за концентрации на амоксицилин. За изследването на чувствителността, концентрацията на клавуланова киселина е фиксирана на 2 mg/l.

2 Посочените стойности са за концентрации на оксацилин.

3 Граничните стойности в таблицата са на база на граничните стойности на ампицилин.

4 Гранична стойност на резистентност $R > 8 \text{ mg/l}$ гарантира, че за всички изолати с механизми на резистентност е съобщено, че са резистентни.

5 Граничните стойности в таблицата са на база на граничните стойности на бензилпеницилин.

Разпространението на резистентността може да варира географски и във времето и 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 местните



данни за резистентността са такива, че използването на антимикробния агент при някои инфекции е спорно.

Обикновено чувствителни видове
<u>Грам-положителни аероби</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-чувствителни) £ <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> и други бета-хемолитични стрептококи <i>Streptococcus viridans</i> група <u>Грам-отрицателни аероби</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <u>Анаероби</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблемна
<u>Грам-положителни аероби</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$ <u>Грам-отрицателни аероби</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Резистентни микроорганизми
<u>Грам-отрицателни аероби</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Други микроорганизми</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

\$ Естествена средна чувствителност при липса на придобит механизъм на резистентност.

£ Всички метицилин-резистентни 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 *Streptococcus pneumoniae* които са резистентни на пеницилин, не трябва да се лекуват с тази лекарствена форма на амоксицилин/клавуланова киселина (вж. точки 4.2 и 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

Резорбция

Фармакокинетичните резултати от изпитвания, при които или 500 mg/100 mg, или 1000 mg/200 mg амоксицилин/клавуланова киселина са прилагани на групи от здрави доброволци като интравенозна болус инжекция са представени по-долу.

Средни ($\pm$ SD) фармакокинетични параметри Интравенозна болус инжекция					
Приложена доза	Доза	Средна пикова серумна концентрация (μ g/ml)	T $\frac{1}{2}$ (ч)	AUC (h.mg/l)	Възстановяване в урината (%, 0 до 6 ч)
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

И амоксицилин, и калиев клавуланат се разпределят в повечето телесни тъкани и течности (бели дробове, плеврална течност, изливи в средното ухо, периназалните синусови секрети, сливиците, слюнката, бронхиалните секрети, перитонеалната течност, черния дроб, жлъчния мехур, простатата, матката, яйчниците, мускулите, синовиалната течност) с изключение на мозъчната и гръбначно-мозъчната течност. Достигнати са високи концентрации в урината. Амоксицилинът и калиевият клавуланат преминават през плацентата, а ниски концентрации са открити и в кърмата. Амоксицилин и калиевият клавуланат имат минимално протеинно свързване от 17 до 20% и респективно от 22 до 30%.

Метаболизъм

Амоксицилин частично се отделя в урината като неактивна пеницилинова киселина в количества, еквивалентни на 10 до 25% от първоначалната доза. Клавулановата киселина се метаболизира екстензивно при човека и се елиминира с урината и фекалиите и като въглероден диоксид в издишания въздух.

Екскреция

Амоксицилин/клавуланова киселина има среден елиминационен полуживот от около един час и среден общ клирънс около 25 l/h при здрави индивиди. Приблизително 60 до 70% от амоксицилин и приблизително 40 до 65% от клавуланова киселина се екскретират непроменени



в урината през първите 6 часа след еднократно прилагане на 500/100 mg или 1000/200 mg интравенозна болус инжекция. Различни изследвания сочат, че отделянето на урината е 50-85% за амоксицилин и между 27 и 60% за клавуланова киселина за период от 24 часа. За клавулановата киселина, най-голямото количество на лекарството се отделя през първите 2 часа след приема.

Едновременното приложение с пробенецид забавя отделянето на амоксицилин, но не забавя бъбречната екскреция на клавулановата 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. При много малки деца (включително недоносени новородени) през първата седмица от живота интервалът на прилагане не трябва да надвишава прилагане два пъти дневно, поради незрялост на бъбречния път на елиминиране. Тъй като има по-голяма вероятност пациентите в старческа възраст са да имат намалена бъбречна функция, трябва да се внимава при избора на доза и може да бъде полезно да се следи бъбречната функция.

Бъбречно увреждане

Общият серумен клирънс на амоксицилин/клавуланова киселина намалява пропорционално с намаляването на бъбречната функция. Намаляването на клирънса на лекарството е по-изразен при амоксицилин, отколкото при клавуланова киселина, тъй като по-голяма част от амоксицилин се отделя чрез бъбреците. Следователно дозите при бъбречно увреждане трябва да предотвратяват прекаленото натрупване на амоксицилин, като едновременно се поддържат адекватни нива на клавуланова киселина (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Дозите при пациенти с чернодробно увреждане трябва да се определят внимателно и чернодробната функция трябва да се проследява редовно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

Не са провеждани проучвания за карциногенност с Амоксиклав или неговите компоненти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма такива.

6.2 Несъвместимости

Амоксиклав е по-нестабилен в инфузионни разтвори, съдържащи глюкоза, декстран или бикарбонат.

Амоксиклав не трябва да се смесва с други лекарства.

Поради инактивиране на аминогликозидите от амоксицилин трябва да се избягва смесването *in vitro*.

6.3 Срок на годност



2 години.

Лекарственият продукт не трябва да се използва след изтичане срока на годност, посочен върху опаковката.

Стабилност на реконституираните разтвори (при различни инфузионни течности и при различни температури):

<i>Инфузионни разтвори</i>	<i>Стабилност при 25 °C</i>	<i>Стабилност при 5 °C</i>
Вода за инжекции	4 часа	8 часа
Натриев хлорид интравенозна инфузия (0.9%)	4 часа	8 часа
Рингер лактат интравенозна инфузия	3 часа	
Калиев хлорид или натриев хлорид	3 часа	

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °C.

Реконституираните разтвори не трябва да се замразяват.

6.5 Данни за опаковката

Амоксиклав 1000/200 mg прах за инжекционен или инфузионен разтвор е наличен във флакони (безцветно стъкло, хидролитичен клас II) с бромбутилова гумена запушалка и алуминиева отчупваща се (flip-off) капачка; кутии по 1 или 10 броя.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Реконституиране

Интравенозна инжекция

Амоксиклав 1000/200 mg флакон: За да се реконституира, съдържанието трябва да се разтвори в 20 ml вода за инжекции.

Реконституираният разтвор е блед, сламеножълт на цвят.

Интравенозната инжекция трябва да се прилага в рамките на 20 минути от реконституирането, бавно, за период от 3-4 минути. Трябва да се прилага само бистър разтвор.

Интравенозна инфузия

Реконституираният разтвор Амоксиклав 1000/200 mg (в 20 ml вода за инжекции) трябва да се прибави към 100 ml инфузионен разтвор.

Инфузията се прилага за 30-40 минути.

За съхранение при 5 °C, реконституираният разтвор на Амоксиклав трябва да се прибавя към охладени вече инфузионни торбички и да се съхранява до 8 часа при температура 5 °C.

Инфузията се прилага веднага след достигане на стайна температура.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lek Pharmaceuticals d.d. Verovškova 57, Ljubljana, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№: 20020016



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

Дата на първо разрешаване: 08.01.2002

Дата на последно подновяване: 28.12.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2023

