

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20080164
Разрешение №	62832
BG/MA/MP -	26-06-2023
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Медоклав 1000 mg/200 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Medoclav 1000 mg/200 mg powder for solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки стерилен флакон Медоклав 1000 mg/200 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 1000 mg амоксицикин (*amoxicillin*) (като амоксицилин натрий) и 200 mg клавуланова киселина (*clavulanic acid*) (като калиев клавуланат).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон Медоклав 1000 mg/200 mg стерилен прах съдържа 2,727 mmol натрий и 1,009 mmol калий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

Бял или почти бял стерилен прах за разтваряне за интравенозна инжекция или инфузия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- Тежки инфекции на ушите, носа и гърлото (като мастоидит, перитонзиларни инфекции, епиглотит и синусит, който се съпровожда с тежки системни белези 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 зъбен абсцес с разпространяващ се целулит
- Инфекции на костите и ставите, по-специално остеомиелит
- Интраабдоминални инфекции
- Инфекции на женската полова система.

Профилактика на инфекции, свързани с големи хирургични процедури при възрастни, като тези засягащи:

- Стомашно-чревния тракт
- Тазовата кухина
- Главата и шията
- Операции на жлъчните пътища.

Трябва да се имат предвид официалните ръководства за правилна употреба на антибактериалните продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение



Дозите са представени съобразно съдържанието на амоксицилин/клавуланова киселина, освен когато дозите се посочват с отделните компоненти.

Когато се избира дозата Медоклав за лечение на определена инфекция трябва да се вземат предвид:

- Очакваните патогени и тяхната вероятна чувствителност към антибактериални агенти (вижте точка 4.4)
- Тежестта и локализацията на инфекцията
- Възрастта, теглото и бъбречната функция на пациента, както е посочено по-долу.

Ако е необходимо, трябва да се има предвид използването на алтернативни форми Медоклав (напр. такива, които предоставят по-високи дози амоксицилин и/или различни съотношения между амоксицилин и клавуланова киселина) (вижте точки 4.4 и 5.1).

Тази форма на Медоклав прах за инжекционен/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 счита, че е необходима по-висока дневна доза амоксицилин, е препоръчително да се избере друга форма Медоклав за интравенозно приложение, за да се избегнат ненужно високите дневни дози на клавулановата киселина.

Продължителността на лечението се определя от отговора на пациента. Някои инфекции (като остеомиелит) изискват по-дълъг период на лечение. Лечението не трябва да надвишава 14 дни без клиничен преглед (вижте точка 4.4 във връзка с продължително лечение).

Трябва да се имат предвид локалните ръководства за подходяща честота на дозиране на амоксицилин/клавуланова киселина.

Дозировка

Възрастни и деца ≥ 40 kg

За лечение на инфекциите, посочени в точка 4.1: 1000 mg/200 mg на всеки 8 часа.

За профилактика в хирургията	За процедури с продължителност под 1 час, препоръчителната доза Медоклав е от 1000 mg/200 mg до 2000 mg/200 mg, приложени при въвеждане в анестезията (дозите от 2000 mg/200 mg могат да се получат като се използва алтернативна форма за интравенозно приложение на амоксицилин/клавуланова киселина) За процедури с продължителност над 1 час препоръчителната доза Медоклав е от 1000 mg/200 mg до 2000 mg/200 mg, приложени при въвеждане в анестезията, заедно с до три дози от 1000 mg/200 mg за 24 часа. Ясните клинични признаци за инфекция при оперативна интервенция ще изискват обичаен курс интравенозно или перорално лечение постоперативно
------------------------------	---

Деца < 40 kg

Препоръчителни дози:

- Деца на възраст 3 месеца и повече: 25 mg/5 mg на килограм на всеки 8 часа



- Деца под 3-месечна възраст или с тегло под 4 kg: 25 mg/5 mg на килограм на всеки 12 часа

Пациенти в старческа възраст

Не се счита за необходима промяна на дозата.

Бъбречно увреждане

Корекцията на дозата се основава на максималните препоръчителни нива на амоксицилин. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс (CrCl) по-висок от 30 ml/min.

Възрастни и деца ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Начална доза от 1000 mg/200 mg, а след това 500 mg/100 mg два пъти дневно
CrCl <10 ml/min	Начална доза от 1000 mg/200 mg, а след това 500 mg/100 mg, приложена на всеки 24 часа
хемодиализа	Начална доза от 1000 mg/200 mg, а след това 500 mg/100 mg, приложена на всеки 24 часа, плюс доза от 500 mg/100 mg в края на диализната процедура (тъй като се намаляват серумните концентрации както на амоксицилин, така и на клавулановата киселина)

Деца < 40 kg

CrCl 10-30 ml/min	25 mg/5 mg/kg на всеки 12 часа
CrCl <10 ml/min	25 mg/5 mg/kg на всеки 24 часа
хемодиализа	25 mg/5 mg/kg на всеки 24 часа плюс доза от 12,5 mg/2,5 mg/kg в края на диализата (тъй като се намаляват серумните концентрации както на амоксицилин, така и на клавулановата киселина)

Чернодробно увреждане

Дозирането трябва да се извършва с внимание и да се проследява периодично чернодробната функция (вижте точки 4.3 и 4.4).

Начин на приложение

Медоклав е предназначен за интравенозно приложение.

Медоклав може да се прилага или чрез бавна интравенозна инжекция за период от 3 до 4 минути струйно венозно, или чрез капково приложение, или инфузия за 30 до 40 минути.

Медоклав не е подходящ за интрамускулно приложение.

На деца на възраст под 3 месеца Медоклав трябва да се прилага само като инфузия.

Лечението с Медоклав може да започне с прилагане на форма за интравенозно приложение и да завърши с подходяща форма за перорално приложение, която се счита за подходяща за съответния пациент.

За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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



Анамнеза за тежка бърза реакция на свръхчувствителност (напр. анафилаксия) към друг бета-лактам антибиотик (като цефалоспорин, карбапенем или монобактам).

Анамнеза за свързана с амоксицилин/клавуланова киселина жълтеница/нарушена чернодробна функция (вижте 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 изследване за предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини или други бета-лактамени антибиотици (вижте точки 4.3 и 4.8).

Сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (включително анафилактоидни и тежки кожни нежелани реакции) са съобщавани при пациенти, лекувани с пеницилин. Възможно е също реакциите на свръхчувствителност да прогресират до синдром на Kounis – сериозна алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда (вж. вижте точка 4.8). По-вероятно е тези реакции да се появят при лица с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилини и при atopични лица. При поява на алергична реакция лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се преустанови и да се започне подходяща алтернативна терапия.

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

В случай на инфекция, причинена от микроорганизъм(и) с доказана чувствителност към амоксицилин, трябва да се има предвид преминаване от амоксицилин/клавуланова киселина на амоксицилин в съответствие с официалните ръководства.

Тази форма на Медоклав може да не е подходяща за употреба, когато е наличен висок риск предполагаемите патогени да са с резистентност към бета-лактамени антибиотици, която не се медира от бета-лактамаза, податлива на инхибиране с клавуланова киселина. Тъй като не са налични специфични данни за $T > MIC$, а данните за сравнимите перорални форми са гранични (без амоксицилин допълнително), тази форма не е подходяща за лечение на пеницилин-резистентни *S. pneumoniae*.

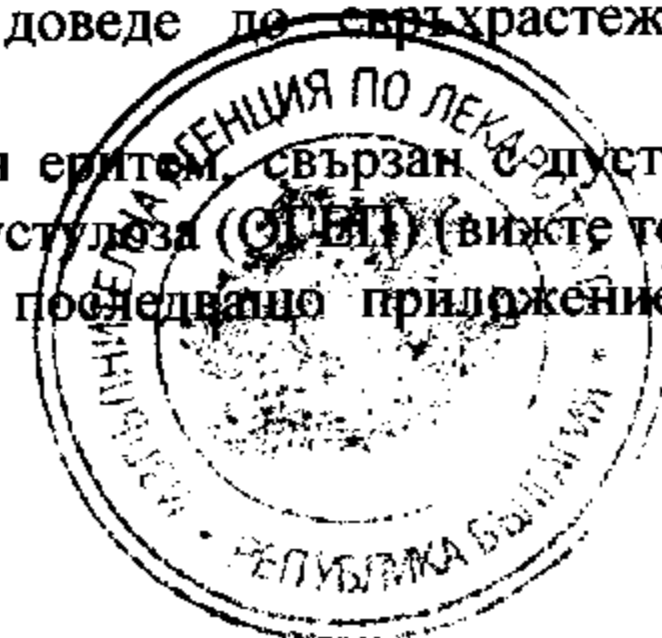
При пациенти с увредена бъбречна функция или такива, получаващи високи дози, може да настъпят гърчове (вижте точка 4.8).

Ако се подозира инфекциозна мононуклеоза, трябва да се избягва приложение на амоксицилин/клавуланова киселина, тъй като при това заболяване след употреба на амоксицилин е наблюдавана поява на морбилиформен обрив.

Едновременното приложение на алопуринол по време на лечение с амоксицилин повишава вероятността за алергични кожни реакции.

Продължителната употреба може в отделни случаи да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми.

Появата в началото на лечението на треска с генерализиран еритем, свързан с пустули, може да е симптом на остра генерализирана екзантематозна пустулоза (СРЕП) (вижте точка 4.8). Тази реакция изисква спиране на Медоклав и всяко последващо приложение на амоксицилин е противопоказано.



Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва с внимание при пациенти с данни за чернодробно увреждане (вижте точки 4.2, 4.3 и 4.8).

Чернодробни събития са съобщавани предимно при мъже и при пациенти в старческа възраст и може да се свържат с продължително лечение. Тези събития много рядко са съобщавани при деца. Във всички популации признаците и симптомите обикновено настъпват по време на или скоро след лечение, но в някои случаи може да не се излявят до няколко седмици след спиране на лечението. Те обикновено са обратими. Чернодробните събития може да са тежки и в изключително редки случаи е съобщаван летален изход. Те почти винаги се излявят при пациенти със сериозни съпътстващи заболявания или такива, приемащи едновременно лекарствени продукти, за които е известно, че имат потенциал за чернодробни събития (вижте точка 4.8).

При почти всички антибактериални агенти се съобщава за свързан с антибиотика колит, който може да бъде от лек до животозастрашаващ по тежест (вижте точка 4.8). Затова е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти, които са с диария по време на или след приложение на някакъв антибиотик. Ако настъпи свързан с антибиотика колит, лечението с амоксицилин/клавуланова киселина трябва незабавно да се спре, трябва да се направи консултация с лекар и да се започне подходящо лечение. При такава ситуация са противопоказани лекарствени продукти с антиперисталтично действие.

При продължително лечение се препоръчва периодична оценка на органните и системни функции, включително на бъбречната, чернодробна и хемопоетична функции.

При пациенти, получаващи амоксицилин/клавуланова киселина, рядко се съобщава за удължаване на протромбиновото време. Когато едновременно се назначават антикоагуланти трябва да се прави подходящо проследяване. Може да е необходима корекция в дозата на пероралните антикоагуланти, за да се поддържа желаното ниво на антикоагулация (вижте точки 4.5 и 4.8).

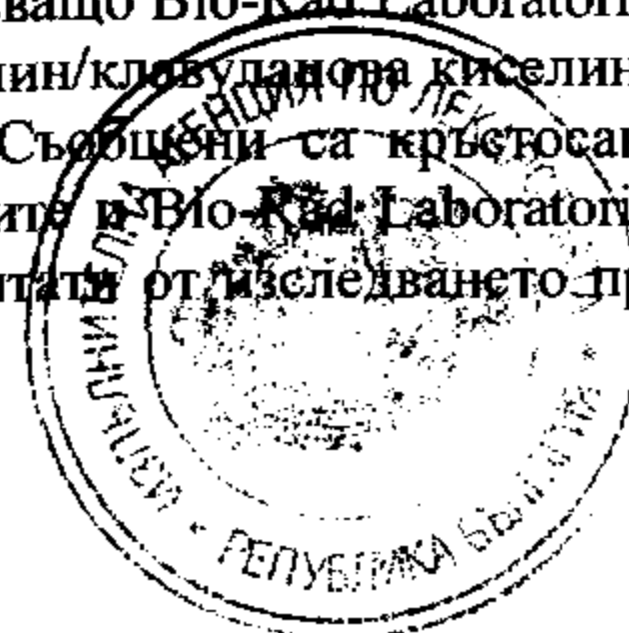
При пациенти с бъбречно увреждане се изисква коригиране на дозата в зависимост от степента на увреждането (вижте точка 4.2).

При пациенти с намалено отделяне на урина много рядко е наблюдавана кристалурия (включително остро бъбречно увреждане), главно при парентерално лечение. По време на прилагането на високи дози амоксицилин се препоръчва поддържането на адекватен прием на течности и отделяне на урина 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 (вижте точки 4.8 и 4.9).

По време на лечение с амоксицилин трябва да се използват ензимни глюкооксигеназни методи при изследванията за наличие на захар в урината поради фалшиво положителните резултати, които може да настъпят при неензимните методики.

Наличието на клавуланова киселина в Медоклав може да доведе до неспецифично свързване на IgG и албумин към мембраната на еритроцитите, водещо до фалшиво положителни резултати при теста на Coombs.

Има съобщения за положителни резултати при изследване, използващо Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA тест при пациенти, получаващи амоксицилин/клавуланова киселина, които след това се оказва, че нямат инфекция с *Aspergillus*. Съобщени са кръстосани реакции между не-*Aspergillus* полизахаридите и полифуранозидите и Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA тест. Следователно, положителните резултати от изследването при



пациенти, получаващи амоксицилин/клавуланова киселина, трябва да се интерпретират внимателно и да се потвърдят чрез други диагностични методи.

Този лекарствен продукт съдържа 62,9 mg (2,727 mmol) натрий във всеки флакон. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с ограничен прием на натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 39,3 mg (1,009 mmol) калий във всеки флакон. Това трябва да се има предвид при пациенти с редуцирана бъбречна функция или при пациенти на диета с ограничен прием на калий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Перорални антикоагуланти

Пероралните антикоагуланти и антибиотиците от пеницилиновата група са широко използвани в практиката без съобщения за взаимодействия. Въпреки това в литературата са налични случаи на повишено международно нормализирано съотношение (international normalised ratio - INR) при пациенти на поддържащо лечение с аценокумарол или варфарин, на които е назначен курс с амоксицилин. Ако се налага съвместно приложение, трябва внимателно да се проследяват протромбиновото време или международно нормализирано съотношение (international normalised ratio - INR) при добавяне или спиране на амоксицилин. Освен това може да е необходима корекция в дозата на пероралните антикоагуланти (вижте точки 4.4 и 4.8).

Метотрексат

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

Пробенецид

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

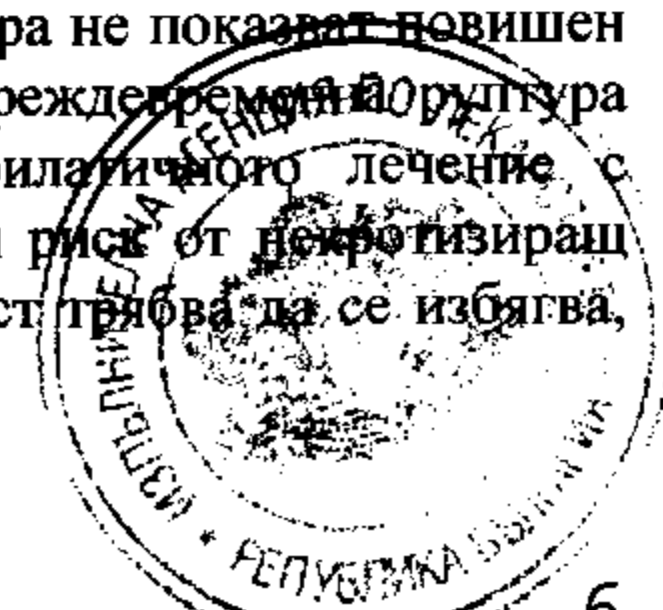
Микофенолат мофетил

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вижте точка 5.3). Ограничените данни от приложение на амоксицилин/клавуланова киселина по време на бременност при хора не показват повишен риск от вродени малформации. В едно проучване при жени с преждевременно раждане преди термина на феталната мембрана е съобщено, че профилактичното лечение с амоксицилин/клавуланова киселина може да се свърже с повишен риск от некротизиращ ентероколит при новородените. Употребата по време на бременност трябва да се избягва, освен ако лекарят не я счете за съществена.



Кърмене

И двете вещества се екскретират в кърмата (нищо не се знае за ефектите на клавулановата киселина върху кърмачето). Следователно при кърмачета са възможни диария и гъбични инфекции на лигавиците и затова може да се наложи кърменето да се спре. Трябва да се има предвид възможността за сенсibiliзация. Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се използва по време на кърмене само след оценка на съотношението риск/полза от лекуващия лекар.

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 изявят нежелани реакции (напр. алергични реакции, замаяност, гърчове), които може да повлияят върху способността за шофиране и работа с машини (вижте точка 4.8).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

Нежеланите лекарствени реакции, получени по време на клиничните проучвания и от постмаркетинговия период с амоксицилин/клавуланова киселина са подредени по MedDRA и са изредени по-долу.

За да се класифицира честотата на нежеланите реакции е използвана следната терминология:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

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

Много редки ($< 1/10\ 000$)

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

<i>Инфекции и инфестации</i>	
Кожно-лигавична кандидоза	Чести
Свърхрастеж на нечувствителни микроорганизми	С неизвестна честота
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Обратима левкопения (включително неутропения)	Редки
Тромбоцитопения	Редки
Обратима агранулоцитоза	С неизвестна честота
Хемолитична анемия	С неизвестна честота
Удължено време на кървене и протромбиново време ¹	С неизвестна честота
<i>Нарушения на имунната система¹⁰</i>	
Ангионевротичен оток	С неизвестна честота
Анафилаксия	С неизвестна честота
Синдром, наподобяващ серумна болест	С неизвестна честота
Алергичен васкулит	С неизвестна честота
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Замаяност	Нечести
Главоболие	Нечести
Гърчове ²	С неизвестна честота

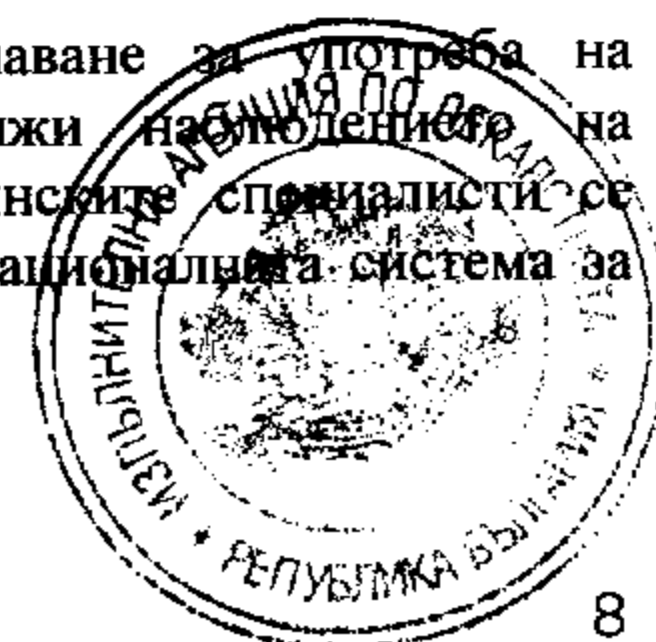


Асептичен менингит	С неизвестна честота
<i>Сърдечни нарушения</i>	
Синдром на Kounis	С неизвестна честота
<i>Съдови нарушения</i>	
Тромбофлебит ³	Редки
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Диария	Чести
Гадене	Нечести
Повръщане	Нечести
Нарушено храносмилане	Нечести
Антибиотично-свързан колит ⁴	С неизвестна честота
Ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството	С неизвестна честота
Остър панкреатит	С неизвестна честота
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	
Повишение на AST и/или ALT ⁵	Нечести
Хепатит ⁶	С неизвестна честота
Холестатична жълтеница ⁶	С неизвестна честота
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан⁷</i>	
Кожен обрив	Нечести
Сърбеж	Нечести
Уртикария	Нечести
Еритема мултиформе	Редки
Синдром на Стивънс-Джонсън	С неизвестна честота
Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота
Булозен ексфолиативен дерматит	С неизвестна честота
Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) ⁹	С неизвестна честота
Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	С неизвестна честота
Линеарна IgA болест	С неизвестна честота
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
Интерстициален нефрит	С неизвестна честота
Кристалурия ⁸ (включително остро бъбречно увреждане)	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 (вижте точка 4.4). ⁵ Отбелязано е умерено повишение на AST и/или ALT при пациенти, лекувани с антибиотици от бета-лактамния клас, но значимостта на тези промени не е известна. ⁶ Тези събития са отбелязани и с други пеницилини и цефалоспорици (вижте точка 4.4) ⁷ Ако настъпи алергичен дерматит, лечението трябва да се спре (вижте 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 лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи използването на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата



ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Може да се изявят гастроинтестинални симптоми и нарушения, както и нарушения на водно-електролитния баланс. Наблюдавана е свързана с амоксицилин кристалурия, която в някои случаи води до бъбречна недостатъчност (вижте точка 4.4).

При пациенти с бъбречна недостатъчност или такива, получаващи високи дози, може да се проявят гърчове.

Съобщено е, че амоксицилин може да преципитира в уринарните катетри, главно след интравенозно приложение на високи дози. Трябва да се прави редовна проверка на проходимостта (вижте точка 4.4).

Лечение на интоксикация

Стомашно-чревните симптоми могат да бъдат лекувани симптоматично, като се обърне внимание на водно-електролитния баланс.

Амоксицилин може да се отстрани от кръвообращението чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: пеницилини в комбинация, включително инхибитори на бета-лактамазата; 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 биосинтетичните пътища на пептидогликана на бактериите, който е съществен структурен компонент на клетъчната стена на бактериите. Потискането на синтеза на пептидогликан води до отслабване на клетъчната стена, което обикновено се следва от лизиране и смърт на клетката.

Амоксицилин е чувствителен на разграждането от бета-лактамази, произведени от резистентните бактерии, и следователно спектърът на активност на амоксицилин самостоятелно не включва микроорганизми, които произвеждат тези ензими.

Клавулановата киселина е бета-лактам близък по структура с пеницилините. Тя инактивира някои от бета-лактамазните ензими, като по този начин предотвратява инактивирането на амоксицилин. Самостоятелно клавулановата киселина не проявява клинично полезно антибактериално действие.

Връзка фармакодинамика-фармакокинетика

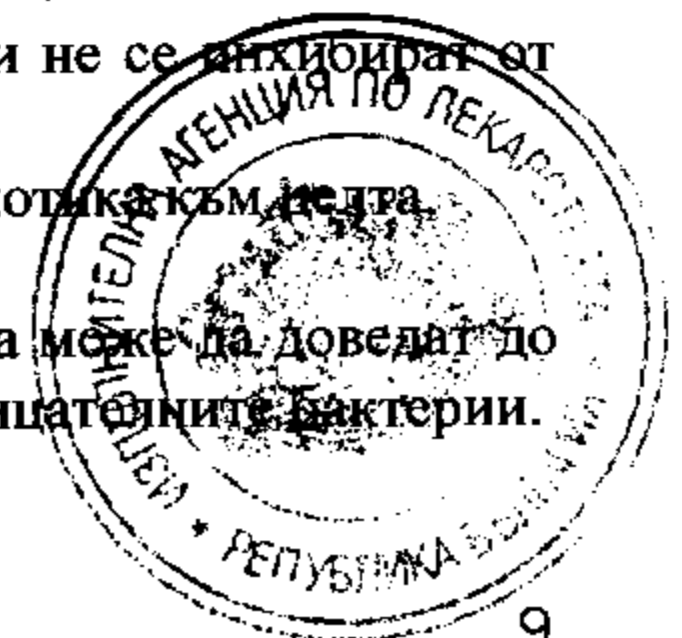
Определящ фактор за ефикасността на амоксицилин се счита времето над минималната инхибиторна концентрация ($T > MIC$).

Механизъм на резистентност

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

- Инактивиране от тези бактериални бета-лактамази, които сами не се инхибират от клавулановата киселина, включително клас В, С и D.
- Преобразуване на ПСП, което намалява афинитета на антибиотика към целта.

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



Критични граници на чувствителност

Граничните стойности за MIC на амоксицин/клавуланова киселина се тези на Европейския комитет за определяне на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)).

Микроорганизъм	Гранични стойности за чувствителност ($\mu\text{g/ml}$)		
	Чувствителен	Интермедиерен	Резистентен
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Коагулаза-отрицателни стафилококи ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Грам-отрицателни анаероби ¹	≤ 4	8	> 8
Грам-положителни анаероби ¹	≤ 4	8	> 8
Несвързани с щамата гранични стойности ¹	≤ 2	4-8	> 8

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

² Съобщените стойности са за концентрация оксацилин.

³ Цифрите за гранични стойности в таблицата се основават на граничните стойности за ампицилин.

⁴ Граничните стойности при $R > 8 \text{ mg/l}$ потвърждават, че всички изолати с механизми за резистентност са докладвани като резистентни.

⁵ Гранични стойности в таблицата се основават на граничните стойности за бензилпеницилин.

Разпространението на резистентността за определени щамове може да варира географски и във времето, поради което е желателно да има регионална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се търси съвет от експерт, когато регионалното разпространение на резистентност е такова, че ползата от активното вещество е под въпрос при поне някои видове инфекции.

Обичайно чувствителни щамове

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни) £

Коагулаза-отрицателни стафилококи (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



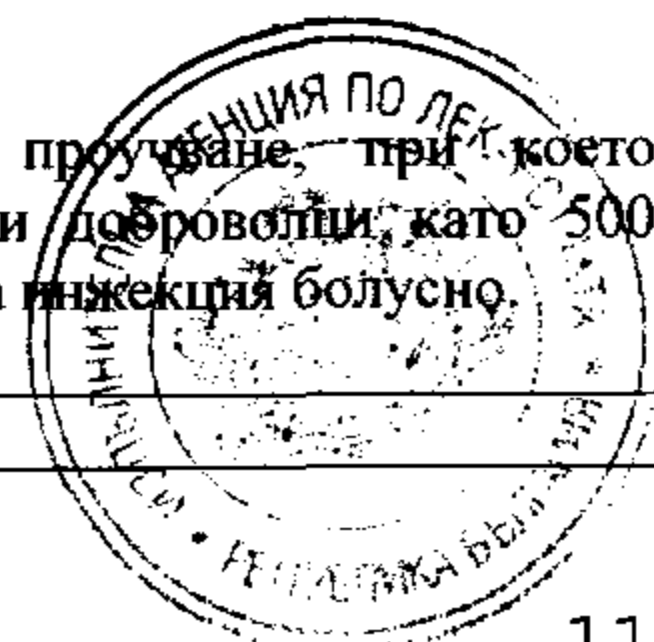
<p><i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> § <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella spp.</i></p>
Щамове, за които придобитата резистентност може да е проблем
<p><u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p><u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Микроорганизми с присъща резистентност</u></p> <p><u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Други микроорганизми:</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamidophila pneumoniae</i> <i>Chlamidophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>§ Нормално с умерена чувствителност при отсъствие на придобит механизъм на резистентност.</p> <p>£ Всички резистентни на метицилин стафилококи са резистентни на амоксицилин/клавуланова киселина.</p> <p>§ Всички щамове с резистентност към амоксицили, която не е медирана от бета-лактамази, са резистентни на амоксицилин/клавуланова киселина</p> <p>¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i>, които са резистентни на пеницилин, не трябва да се лекуват с тази форма (вижте точки 4.2 и 4.4).</p> <p>² Щамове с намалена чувствителност са докладвани в някои държави на ЕС с честота по-висока от 10%.</p>

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

По-долу са представени фармакокинетичните резултати от проучване, при което амоксицилин/клавуланова киселина е прилаган на група здрави доброволци, като 500 mg/100 mg или като 1000 mg/200 mg, приложени като интравенозна инжекция болусно.

Средни (\pm SD) на фармакокинетичните параметри



<i>интравенозна инжекция болусно</i>					
Приложена доза	Амоксицилин				
	Доза	Средни максимални серумни концентрации ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (h.mg/l)	Открито количество в урината (% , 0 до 6 часа)
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	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 свързва с протеините. Действителният 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, и амоксицилин, и клавуланова киселина се откриват в жлъчния мехур, коремните тъкани, кожата, мастната тъкан, мускулната тъкан, синовиалната и перитонеална течности, жлъчката и гнойта. Амоксицилин не се разпределя достатъчно в цереброспиналната течност.

От проучвания с животни няма данни и за двата компонента за значимо задържане в тъканите на произхождащ от лекарствения продукт материал. Амоксицилин подобно на повечето пеницилини може да се открие в кърмата. Следи от клавуланова киселина могат също да се установят в кърмата (вижте точка 4.6).

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

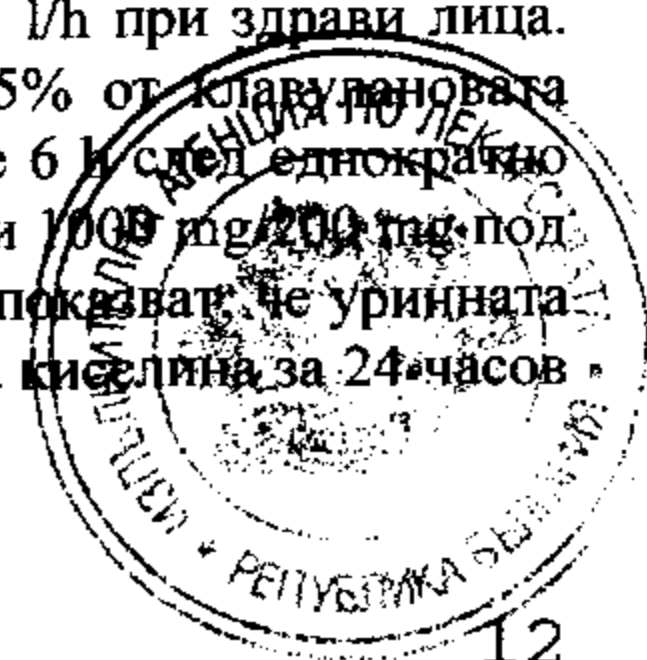
Биотрансформация

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

Елиминиране

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

Амоксицилин/клавуланова киселина има среден елиминационен полуживот от приблизително един час и среден общ клирънс от приблизително 25 l/h при здрави лица. Приблизително 60 до 70% амоксицилин и приблизително 40 до 65% от клавулановата киселина се екскретират непроменени в урината по време на първите 6 h след еднократно приложение на амоксицилин/клавуланова киселина 500 mg/100 mg или 1000 mg/200 mg под формата на интравенозна инжекция болусно. Множество проучвания показват, че уринната екскреция е 50-85% за амоксицилин и между 27-60% за клавулановата киселина за 24 часа.



период. В частност за клавулановата киселина, най-голямото количество от лекарствения продукт се екскретира през първите 2 часа след приложение.

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

Възраст

Елиминационният полуживот на амоксицилин е подобен за деца на възраст от около 3 месеца до 2 години, както и за по-големи деца и възрастни. При много малките деца (включително преждевременно родени) през първата седмица от живота интервалът на приложение не трябва да надвишава двукратно дневно приложение поради незрялост на бъбречните пътища за 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 проследява бъбречната функция.

Бъбречно увреждане

Общият серумен клирънс на амоксицилин/клавуланова киселина намалява пропорционално с отслабването на бъбречната функция. Намалението на клирънса на продукта е по-изразено за амоксицилин, отколкото за клавулановата киселина, тъй като по-голяма част амоксицилин се екскретира чрез бъбречен път. Затова дозите при бъбречно увреждане трябва да профилактират прекалено натрупване на амоксицилин докато поддържат достатъчни нива на клавулановата киселина (вижте точка 4.2).

Чернодробно увреждане

При пациентите с чернодробно увреждане дозирането трябва да се извършва с внимание, а чернодробната функция трябва да се проследява на редовни интервали.

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.

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

Не са провеждани проучвания за карциногенност с амоксицилин/клавуланова киселина или с всеки от компонентите.

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. Медоклав не трябва да се смесва с кръвни продукти, други течности, съдържащи протеини като протенови хидролизати или с липидни емулсии за интравенозно приложение.

Ако Медоклав е назначен едновременно с аминогликозиди, антибиотиците не трябва да се смесват в спринцовка, контейнери с интравенозни течности или в системи, тъй като при такива условия може да настъпи загуба на активността на аминогликозида.

Медоклав не трябва да се смесва с инфузионни разтвори, които съдържат глицерол, декстран или бикарбонат.

6.3 Срок на годност



24 месеца

Да се използва незабавно след разтваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C в оригиналната опаковка.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Съклен флакон от стъкло тип II, 20 ml, затворени с гумени запушалки и алуминиеви обкатки.

Налични са опаковки, съдържащи 25 и 100 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

За разтваряне да се добавят 20 ml вода за инжекции.

Медоклав трябва да се прилага чрез бавна интравенозна инжекция за период от три до пет минути и да се използва в рамките на 20 минути след разтваряне. Той може да бъде инжектиран директно във вена или чрез капково приложение.

Алтернативно, Медоклав може да бъде разтворен във вода за инжекции, разтвор на натриев хлорид 0,9% или лактатен разтвор на Рингер за интравенозна инфузия.

Без забавяне 1,2 g от приготвеният разтвор трябва да се добавят към 100 ml инфузионна течност (използвайки минисак или бюретка). Инфузията трябва да е с продължителност 30-40 минути и да се приложи в рамките на 4 часа след разтваряне, ако разтворителят е вода за инжекции или в рамките на 3 часа, ако разтворителят е разтвор на натриев хлорид 0,9% или лактатен разтвор на Рингер. Всяко остатъчно количество от антибиотика трябва да бъде изхвърлено.

Медоклав демонстрира по-ниска степен на стабилност в инфузии, съдържащи глюкоза, декстран или бикарбонат.

Поради тази причина приготвеният разтвор не трябва да се смесва с подобни инфузии, но може да бъде приложен капково за период от три до четири минути.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20080164

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

Дата на първо разрешаване: 18 август 2008 г.

Дата на последно подновяване: 04 ноември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2023

