

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Curam ®-156,25 mg /5 ml

### 2. Количествен и качествен състав

1 ml от приготвената суспензия (съответстващо на 0,09 g прахообразна маса) съдържат:  
Amoxicillin 25 mg, съответстващо на 28,7 mg amoxicillin trihydrate  
Clavulanic acid 6,25 mg, съответстващо на 7,44mg clavulanic acid potassium salt

### 3. Лекарствена форма

Прах за перорална суспензия.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Лечение на бактериални инфекции причинени от грамположителни и грамтрицателни, резистентни към амоксицилин микроорганизми, чиято резистентност се дължи на  $\beta$ -лактамази, които обаче са чувствителни към комбинацията от амоксицилин и клавуланова киселина. В случаи на смесени инфекции с чувствителни към амоксицилин и резистентни към амоксицилин, но чувствителни към амоксицилин+клавуланова киселина микроорганизми не е необходимо допълнително прилагане на амоксицилин.

Ако има основателни причини да се очаква, че микроорганизмите посочени по-горе са причина за инфекцията, лечението с тази комбинация може да се назначи преди получаване на резултатите от изследванията за чувствителност.

Curam ® е подходящ за лечение на следните индикации:

Инфекции:

- ◆ на горните и долни дихателни пътища
  - -възпаление на средното ухо
  - -остър синусит
  - -изостряне на хроничен бронхит
  - -пневмония
- ◆ на уро-гениталния тракт
- ◆ на кожата и меките тъкани.

За правилното и подходящо прилагане на антибактериалното лекарство трябва да се има предвид официално публикуваните данни за резистентност.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата на Curam ®156,25 mg /5 ml прах за перорална суспензия зависи от възрастта, теглото и функцията на бъбреците на отделния пациент, от тежестта и мястото на инфекцията и от вида на подозирания или определен причинител.

*На деца до 2 годишна възраст трябва да се прилага:*

37,5 mg до 50 mg от активните компоненти дневно/kg тегло (напр. 30 mg амоксицилин + 7,5 mg клавуланова киселина /kg/дневно до 40 mg амоксицилин + 10 mg клавуланова киселина/kg /дневно).

*На деца от 2 до 12 години трябва да се прилага:*

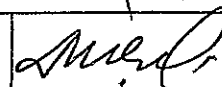
37,5 mg до 75 mg от активните компоненти дневно/kg тегло (напр. 30 mg амоксицилин + 7,5 mg клавуланова киселина / kg /дневно до 60 mg амоксицилин + 15 mg клавуланова киселина /kg /дневно)

Възрастни, юноши и деца над 12 години с тегло над 40 kg с нормална функция на бъбреците

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № V-9814 / 20.10.04 г.

661/21.09.04



приемат 500 mg амоксицилин + 125 mg клавуланова киселина (съответстващо на 4 мерителни лъжички Curam® 156,25 mg / 5 ml прах за перорална суспензия) три пъти дневно. Отделните дози трябва да се приемат на равни интервали през деня; ако е възможно лекарството трябва да се приема през 8-часови интервали три пъти дневно.

**Примерни дозировки:**

( 1 мерителна лъжичка = 5ml = 125 mg амоксицилин + 31,25 mg клавуланова киселина)

Тегло	Възраст	Стандартна доза/дневно
6 – 11 kg	6 – 24 месеци	3 x 62,5 - 125 mg амоксицилин + 15,63 - 31,25 mg клавуланова киселина (съответстващо на 3 x ½ - 1 мерителна лъжичка съдържаща 5 ml Curam®-прах за перорална суспензия)
12 – 20 kg	2 – 6 години	3 x 125 - 250 mg амоксицилин + 31,25 - 62,5 mg клавуланова киселина (съответстващо на 3 x 1-2 мерителни лъжички съдържащи 5 ml Curam®-прах за перорална суспензия)

Прилагането на прах за перорална суспензия при деца с фенилкетонурия налага особено внимание (виж т. 4.4 Специални предупреждения за безопасност при употреба).

Дозировка при функционално увреждане на черния дроб

Curam® не може да се използва при пациенти с тежко функционално увреждане на черния дроб и при пациенти, в които такова увреждане е било наблюдавано при предходно лечение с амоксицилин/клавуланова киселина. При пациенти със симптоми на поражения на черния дроб параметрите на функцията на черния дроб трябва да се проследяват регулярно и ако стойностите им се променят да се има предвид промяна в лечението.

Дозировка при функционално увреждане на бъбреците

При пациенти с функционално увреждане на бъбреците дозата трябва да се намали в зависимост от тежестта на увреждането и теглото на пациента (виж таблицата).

*Възрастни и юноши:·*

Доза при пациенти с тегло 70 kg и нарушена функция на бъбреците:

Креатининов Клирънс (ml/min)	Плазмен креатинин (mg/100 ml)	Единична доза	Интервал между отделните дози в часове
30 – 10	2,5 – 5,5	500 mg амоксицилин+ 125 mg клавуланова киселина	12
< 10	> 5,5	500 mg амоксицилин+ 125 mg клавуланова киселина	24

(модифицирана съгл. Hoeffler)

Преработена формула на база теглото на пациента (по Hoeffler )

$$Y_{\text{actual}} = \frac{Y_{70} \times \text{ACTUAL}}{70}$$

Y actual = изчислената доза за пациенти с бъбречно увреждане  
Y70 = доза за пациенти с тегло 70 kg (виж таблицата)

ACTUAL = тегло на пациента в kg

#### *Деца:*

Представените препоръчителни дозировки са базирани на теоретични съображения и фармакокинетични данни. Не са провеждани дозозависими изследвания с такива пациенти. При деца с увредена функция на бъбреците ( начални стойности на креатининовия клирънс < 30 ml/min ) максималната еднократна доза е 15 mg амоксицилин + 3,75 mg клавуланова киселина/kg. Интервалът между отделните дози е 12 часа при стойности на креатининов клирънс от 30 – 10 ml/min и 24 часа при стойности от <10 ml/min.

#### Дозировка при пациенти на хемодиализа

##### *Възрастни и юноши:*

Пациенти на хемодиализа получават 500 mg амоксицилин + 125 mg клавуланова киселина на всеки 24 часа. Те получават също тази доза по време и в края на диализата.

##### *Деца*

Представените препоръчителни дозировки са базирани на теоретични съображения и фармакокинетични данни. Не са провеждани дозозависими изследвания с такива пациенти. Деца трябва да получават 15 mg амоксицилин + 3,75 mg клавуланова киселина/kg на всеки 24 часа. Те получават също тази доза по време и в края на диализата.

#### Начин на приложение

Единичните дози трябва да се вземат на равни интервали през деня. Препоръчва се вземането на 8-часови интервали три пъти дневно.

Амоксицилин/клавуланова киселина трябва да се вземат непосредствено преди хранене за да се намали всяка възможност за стомашно-чревен дискомфорт.

#### Продължителност на прилагане

По правило Curam® се прилага в продължение на 3 до 4 дни след подобряване/изчезване на симптомите.

За предотвратяване на късните усложнения (напр. ревматизъм, гломерулонефрит) инфекциите причинени от β-хемолитичен стрептокок трябва да се лекуват най-малко 10 дни.

При всеки случай лекарят ще определи продължителността на лечение, която без неговото съгласие не трябва да продължава повече от 14 дни.

#### **4.3 Противопоказания**

Curam® не трябва да се прилага на пациенти с потвърдена свръхчувствителност към β-лактамни антибиотици (напр. пеницилини и цефалоспорини), поради опасност от анафилактичен шок. Следователно, преди назначаване на лечение трябва внимателно да се снесе анамнеза за някои алергични реакции (напр. проявени при предходно прилагане на пеницилини и цефалоспорини).

Curam® не може да се използва при пациенти с висока степен на функционално увреждане на черния дроб и при пациенти, в които такова увреждане е било наблюдавано при предходно лечение с лекарство, представляващо комбинация на амоксицилин и клавуланова киселина.

При пациенти с инфекциозна мононуклеоза и при пациенти с лимфатична левкемия съществува висок риск от проява на екзантем и съответно Curam® не трябва да се прилага при случаи на съпътстващи бактериални инфекции.

#### **4.4 Специални предупреждения за безопасност при употреба.**



При пациенти с анамнеза за функционално увреждане на черния дроб лечението трябва да се прилага с внимание. Cigam® трябва да се прилага с внимание при пациенти с хепатопатия и при пациенти с нефропатия. При тези пациенти функция на черния дроб и бъбреците трябва да се проследяват регулярно. Необходимо е внимание при лечение на пациенти в напреднала възраст (на 60 и повече години), като при тях е наложително да се проследи функцията на черния дроб (виж. "Нежелани лекарствени реакции").

При пациенти със симптоми на чернодробни поражения параметрите на чернодробната функция трябва да се проследяват регулярно и ако стойностите им се променят да се има предвид прекъсване на лечението.

Пациенти с тежки стомашночревни нарушения с повръщане и диария не трябва да бъдат лекувани с Cigam®, тъй като това не може да гарантира адекватна абсорбция. При тези случаи се препоръчва парентерално лечение.

Cigam® трябва да се прилага внимателно при пациенти с тежка алергия или астма тъй като при тях има голяма вероятност да се проявят алергични реакции. Трябва да се има предвид възможността за кръстосана свръхчувствителност между пеницилини и цефалоспорини.

Тъй като амоксицилин при стайна температура във високи концентрации в урината може да кристализира по стените на уретралия катетър, периодично катетъра на пациента трябва да се проверява.

Както и при другите антибиотици с широк спектър на действие, при продължително използване са възможни развитие на суперинфекции причинени от резистентни бактерии или гъбички.

По време на продължително лечение е необходимо периодично да се проследяват функциите на бъбреците и черния дроб, както и кръвната картина.

В случаи на фенилкетонурия трябва да се има предвид, че Cigam® прах за перорална суспензия съдържа аспартам като подсладител (1 доза съдържа 4,77 mg фенилаланин /5 ml). За използване при пациенти с фенилкетонурия са достъпни Cigam® филмирани таблетки без аспартам.

#### **4.5 Лекарствени взаимодействия**

Амоксицилин/клавуланова киселина/други антибиотици или химиотерапевтици.  
Cigam® не трябва да се комбинира с бактериостатично действащи химиотерапевтици/антибиотици (като тетрациклини, макролиди, сулфонамиди или хлорамфеникол), тъй като ин витро се наблюдава антагонистичен ефект.

Амоксицилин/клавуланова киселина/пробенецид  
Едновременното приемане на пробенецид води до поддържане на постоянни и високи концентрации на амоксицилин в серума и жлъчката, дължащи се на подтискане на бъбечното отделяне. Това обаче не оказва влияние върху отделянето на клавулановата киселина.

Амоксицилин/клавуланова киселина/алопуринол  
Едновременното приемане на алопуринол по време на лечение с Cigam® може да повиши риска от проява на кожни алергични реакции.

Амоксицилин/клавуланова киселина/дигоксин  
При едновременно прилагане с Cigam® е възможно повишаване в абсорбцията на дигоксина.

Амоксицилин/клавуланова киселина/дисулфирам  
Cigam® не трябва да се използва едновременно с дисулфирам.

#### Амоксицилин/клавуланова киселина/антикоагуланти

Възможността за кървене може да се повиши при едновременно прилагане на Curam® и антикоагуланти от групата на кумарините.

#### Амоксицилин/клавуланова киселина/хормонални контрацептиви

Амоксицилин макар и рядко може да намали ефекта от прилагане на хормоналните контрацептиви. Следователно, препоръчително е да се използват нехормонални методи на контрацепция.

Появата на диария може да наруши абсорбцията на други медикаменти и следователно да намали ефекта от прилагането им.

Усилване на диурезата води до понижаване на концентрациите на амоксицилин в серума, поради повишаване на отделянето му.

#### Повлияване на резултатите от лабораторните диагностични изследвания:

Могат да се наблюдават фалшиво положителни резултати при определяне на захар в урината чрез редуccionните (неензимни) методи. Също такива резултати могат да се получат при определяне на урбилиноген.

### **4.6 Бременност и кърмене**

Не са наблюдавани никакви нежелани лекарствени реакции върху плода и новороденото при използване на амоксицилин/клавуланова киселина от бременни жени. Обаче, като предпазна мярка Curam® трябва да се използва по време на бременност само след внимателна и точна преценка на ефекта и риска от страна на лекаря.

И двете субстанции преминават в ембриона/плода през плацентата и се отделят в кърмата. Следователно, възможни са проява на диария и колонизиране на лигавицата от гъбички при новородените кърмачета, така че в тези случаи може би е необходимо временно кърменето да се преустанови. Трябва да се има предвид възможността за развитие на сенсибилизация.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма на разположение никакви доказателства, че някои нежелани реакции повлияват активното участие в уличното движение или работата с машини.

Нежелани лекарствени реакции които се наблюдават в редки случаи ( виж съответната точка) могат да повлияят частично на участието в уличното движение или работата с машини (нап. анафилактичен шок, конвулсии).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Реакции на свръхчувствителност

Често ( $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ )

Възможни са редки кожни реакции, които се изразяват като екзантема и сърбеж. Типична екзантема от морбилиформен тип се проявява понякога 5 до 11 дни след началото на лечението. При пациенти с инфекциозна мононуклеоза или пациенти с лимфатична левкемия по-често се появяват кожните обриви. Понякога могат да се наблюдават възпаление на лигавиците в областта на устата. Възможни са сухост в устата и нарушение във възприемане на вкуса. Незабавна реакция с уртикария в повечето случаи е показателна за алергия към пеницилин и налага лечението да се прекрати.

Рядко ( $\geq 0,01\%$  -  $< 0,1\%$ )

Булозни или ексфолиативни кожни реакции (нап. ексудативна мултиформна еритема, синдром на Stevens-Johnson, токсични епидермални некротични лезии) са съобщени в редки случаи.

Тежки алергични реакции в резултат от сенсибилизация към групата на б-лактамните пеницилини се наблюдават в редки случаи, нап. под форма на треска, еозинофилия, ангионевротичен едем (едем на Quincke), ларингеален оток, серумна болест, хемолитична анемия, алергичен васкулит или нефрит.



Може да съществува антигенна връзка между дерматофити и пеницилин, така че при пациенти с микози не могат да се изключат реакции, подобни на тези наблюдавани след продължително приемане, дори след първото прилагане на пеницилин.

Много рядко (< 0,01 %)

Наблюдават се тъмни петна по езика.

Всички степени на реакции на свръхчувствителност-включително анафилактичен шок-се наблюдават, дори и след орално прилагане на пеницилини. Тежки анафилактоидни реакции, които се наблюдават с много ниска честота отколкото след венозно или мускулно прилагане, налагат подходящи спешни мерки в съответните случаи (виж по-долу).

#### Стомашно-чревни реакции:

Често ( $\geq 1\%$  - < 10 %)

Стомашно-чревни нарушения под форма на болки в стомаха, гадене (най-често при високи дози), повръщане, метеоризъм, меки изпражнения или диария могат да се наблюдават понякога след вземане на амоксицилин/клавуланова киселина. Най-често те са умерени и обикновено отзвучават едновременно или скоро след преустановяване на лечението. Поносимостта може да се подобри чрез приемане на амоксицилин/клавуланова киселина по време на хранене.

Рядко (> 0,01 % - < 0,1 %)

Наблюдава се чревна кандидоза.

При поява на тежка продължителна диария по време на лечение или през първите няколко седмици след лечението (в повечето случаи причинена от *Clostridium difficile*) трябва да се има предвид възможността за развитие на псевдомембранозен колит. Това чревно заболяване, причинено от лечение с антибиотик може да бъде животозастрашаващо (виж по-долу).

Едно проучване при жени с преждевременна руптура на амниона показва, че профилактичното лечение с амоксицилин/клавуланова киселина може да бъде свързано с повишен риск от некротизиращ ентероколит при новородените.

#### Черен дроб:

Често ( $\geq 1\%$  - < 10 %)

Умерено покачване в стойностите на чернодробните ензими.

Рядко (>0,01 % - < 0,1 %)

В редки случаи, както и при използването на други пеницилини и различни цефалоспорини са наблюдавани преходен хепатит и холестатична жълтеница. Симптомите/признаците за нарушение във функцията на черния дроб могат да се появят по време или непосредствено след лечение с амоксицилин/клавуланова киселина, но в някои случаи могат да не се наблюдават до няколко седмици след преустановяване на лечението. Тези нарушения във функцията на черния дроб се появяват главно при мъже или пациенти в напреднала възраст (60 и повече години) и могат да бъдат тежки. При деца тези реакции са съобщени в изключително редки случаи. Рискът от чернодробни реакции нараства с удължаване на времето за лечение повече от 14 дни. По правило те са обратими. Въпреки това съобщен е летелен изход в изключително редки случаи, но той почти винаги е бил свързан с тежко първично заболяване или съпътстващо прилагане на други медикаменти.

#### Хематологичен статус:

Рядко (> 0,01 % - < 0,1 %)

Тромбоцитоза.

Много рядко (< 0,01 %)

Промени в кръвната картина изразени като левкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, панцитопения, анемия или миелосупресия и удължаване на времето на кръвене и протромбиновото време. Тези прояви са обратими след преустановяване на лечението.

#### Нарушения върх ЦНС:

Много рядко (< 0,01 %)

Съобщени са повишена активност, подтиснатост, сънливост, смущение в мисленето, агресивност и конвулсии (виж по-долу).

#### Други нежелани лекарствени реакции:

Не често (> 0,01 % - < 0,1 %)

Продължителното и често използване на продукта може да доведе до суперинфекции и колонизиране с резистентни микроорганизми или гъбички.

Много рядко (< 0,01 %)

Следните нежелани лекарствени реакции, които се срещат изключително рядко (за по-обширна информация на тези нежелани лекарствени реакции, виж по-горе), могат при определени случаи да бъдат животозастрашаващи. Следователно, без никакво забавяне трябва да се потърси консултация с лекаря ако такива странични ефекти се появят внезапно или са неочаквано тежки.

#### *Псевдомембранозен колит:*

В тези случаи лекарят трябва да назначи прекратяване на лечението с Curam® и ако е необходимо да предприеме веднага подходящо лечение (напр. орално ванкомицин 250 mg четири пъти дневно при възрастни). Антиперисталтичните продукти са противопоказани.

#### *Тежки остри реакции на свръхчувствителност (напр. анафилаксия) :*

В тези случаи лечението с Curam® трябва незабавно да спре и трябва да се вземат съответно обичайните спешни мерки (напр. адреналин 0,1%, 0,3-0,5 ml подкожно или мускулно при възрастни и 0,01 ml/kg подкожно или мускулно при деца, като първо средство на избор), антихистаминови продукти, кортикостероиди, симпатикомиметици и при необходимост изкуствено дишане.

#### *Поява на (епилептоформени) гърчове:*

Показани са съответните обичайни спешни мерки (напр. подържане на свободни дихателните пътища на пациента, антиконвулсивни продукти като диазепам или барбитурати).

## 4.9 Предозиране

### а) Симптоми на интоксикация

Симптомите на предозиране в голяма степен съответстват на тези при нежеланите лекарствени реакции (виж "Нежелани лекарствени реакции"). Възможни са стомашно-чревни симптоми и нарушение във водния и електролитен баланс.

### б) Лечение на интоксикация

В случай на предозиране няма специфичен антидот. Лечението е симптоматично насочено по-специално към подържане на водния и електролитен баланс. Приемането на активен въглен и промивка на стомаха се препаръчва само в случаи на приемане на много голяма доза (повече от 250 mg/kg). При пациенти с тежка нефропатия Curam® може да се отдели от организма чрез хемодиализа.

## 5 Фармакологични данни

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Антибиотик/химиотерапевтик (пеницилин с широк спектър на действие) АТС код J01 CR 02

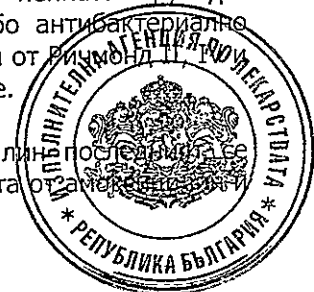
#### *Амоксицилин:*

Амоксицилин е полусинтетичен аминокбензил пеницилин (p-hydroxy ampicillin) с бактерицидно действие. Той подтиска образуването на напречни връзки в структурите на клетъчната стена чрез блокиране на транспептидазите. Резултатът от подтискането води по този начин до лизис и смърт на клетката.

#### *Клавуланова киселина:*

Клавулановата киселина е природен продукт от *Streptomyces clavuligerus* и нейната структура наподобява тази на ядрото на пеницилина. Притежава собствено слабо антибактериално действие, но необратимо подтиска хромозомно кодираните бета-лактамази от Ричмонд II, III и IV класове и плазмид кодираните беталактамази от Ричмонд III и V класове.

Чрез едновременното прилагане на клавуланова киселина и амоксицилин последният се предпазва от действието на бета-лактамазите. Следователно, комбинацията от



клавуланова киселина е активна срещу редица резистентни към амоксицилин бактериални щамове.

Минималните подискащи концентрации са представени като концентрации на амоксицилин. Обикновено за чувствителни се приемат концентрации  $\leq 4$  mkg/ml и за резистентни  $\geq 8$  mkg/ml, докато бета-лактамазаотрицателни *Moraxella catarrhalis* се приемат за чувствителни при  $\leq 0,25$  mkg/ml и за резистентни  $\geq 0,5$  mkg/ml и бета-лактамазаотрицателни *Haemophilus influenzae* се приемат за чувствителни при  $\leq 2$  mkg/ml. *Streptococcus pneumoniae* се приемат за чувствителни към амоксицилин/клавуланова киселина при MIC  $\leq 2$  mkg/ml и за резистентни  $\geq 8$  mkg/ml.

#### Спектър на действие на амоксицилин/клавуланова киселина

Данните за резистентност за различни за отделните региони. Тези данни дават само обща представа за чувствителността на различните микроорганизми към Curam®

#### **Чувствителни**

**Грамположителни аероби:** *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium* species, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus*\*, когулаза отрицателни *Staphylococci* (включително *Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus pneumoniae*\*#, *Streptococcus pyogenes*\*#, *Streptococcus* species, *Streptococcus viridans*

**Грамотрицателни аероби:** *Bordetella pertussis*#, *Brucella* species#, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*\*, *Legionella* species, *Moraxella catarrhalis*\*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*#, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Vibrio cholerae*

**Анаероби:** *Bacteroides* species\* (включително *Bacteroides fragilis*), *Clostridium* species, *Fusobacterium* species, *Peptococcus* species#, *Peptostreptococcus* species#

#### **С умерена чувствителност**

**Грамположителни аероби** *Enterococcus faecalis*\*, *Enterococcus faecium*

Грамотрицателни аероби: *Escherichia coli*\*, *Klebsiella* species\*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* Species (амоксицилин резистентни щамове), *Shigella* species, (амоксицилин резистентни щамове), *Yersinia enterocolitica* (амоксицилин резистентни щамове)

#### **Резистентни:**

**Грамположителни аероби** метицилин резистентни *Staphylococci*

**Грамотрицателни аероби:** *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus rettgeri*, *Morganella morganii*, *Providencia*, *Pseudomonas aeruginosa*

**Други:** *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Rickettsia*.

# За тези бактерии все още няма съобщения, че са бета-лактамазапроизвеждащи.

\* Доказана клинична ефективност към чувствителни щамове при клинични показания.

#### **5.2 Фармакокинетични свойства**

##### **Амоксицилин:**

Абсолютната бионаличност на амоксицилин зависи от дозата и варира между приблизително 72 и 94 %. При доза в рамките на 250 mg и 750 mg бионаличността (AUC параметъра и/или възстановяване в урината) е линейна, пропорционална на дозата. При високи дози степента на абсорбция намалява. Абсорбцията не се повлиява от приемане на храна. Максималните концентрации в плазмата се достигат за около 1-2 часа след прилагането на амоксицилин. Обемът на разпределение варира между приблизително 0,3 и 0,4 l/kg, а свързването с белтъците в серума е приблизително 17-20 %. Амоксицилин преминава през плацентата и малки количества се отделят в кърмата.



Амоксицилин се отделя основно през бъбреците ( $52 \pm 15$  % от приложената доза в непроменена форма след 7 часа) и малка част се отделя чрез жлъчката. Общият клирънс варира между приблизително 250 и 370 ml/min. Серумният полуживот при хора с нормална функция на бъбреците е приблизително 1 час (0,9 – 1.2 часа), при пациенти с креатининов клирънс между 10 и 30 ml/min той е 6 часа, а при анурия в рамките на 10 и 15 часа. Лекарственото вещество е хемодиализуемо.

#### *Клавуланова киселина:*

Абсолютната бионаличност на клавулановата киселина е приблизително 60 % варира значително индивидуално. Абсорбцията не се влияе от приемането на храна. Максималните концентрации на клавулановата киселина се достигат след около 1 до 2 часа. Обемът на дистрибуция е около 0,2 l/kg, а свързването с белтъците в серума е приблизително 22 %. Клавулановата киселина преминава през плацентата. Все още няма данни потвърждаващи преминаването в кърмата.

Лекарственото вещество се метаболизира частично (приблизително 50 – 70 %) и около 40 % се отделя през бъбреците (18 – 38 % от приложената доза в непроменена форма). Общият клирънс е приблизително 260 ml/min. Серумния полуживот при хора с нормална функция на бъбреците е приблизително 1 час, при пациенти с креатининов клирънс между 20 и 70 ml/min той е приблизително 2,6 часа и при анурия между 3 и 4 часа. Лекарственото вещество е хемодиализуемо.

До сега няма наблюдавани фармакологично свързани взаимодействия между амоксицилина и клавулановата киселина.

### **5.3 Токсикологични резултати**

#### а) Остра токсичност

Изследванията за остра токсичност ( $LD_{50}$ ) на амоксицилин и клавуланова киселина върху възрастни и новородени животни потвърдиха много ниската токсичност.  $LD_{50}$  на клавулановата киселина (калиева сол) е определена чрез калиевото съдържание. Прилагането на клавуланова киселина (калиева сол) заедно с амоксицилин не води до синергична или неочаквана токсичност.

#### б) Хронична токсичност/субхронична токсичност

Проведени са обширни изследвания за хронична токсичност съобразно международните стандарти. Само след прилагане на високи дози (съответно надхвърлящи 20 до 50 пъти максималната терапевтична доза при човек) се наблюдават умерени промени в кръвната картина и биохимичните показатели, които напълно отзвучават след прекратяване на лечението.

#### в) Мутагенно и канцерогенно действие

Комбинацията от амоксицилин и клавуланова киселина не води до никакви белези на мутагенно действие ин витро и ин vivo.

#### г) Репродуктивна токсичност

След лечение с амоксицилин/клавуланова киселина на различни инфекции при бременни (приблизително 560 бременни) не беше наблюдавано никакво зачестяване в появата на молформации. Амоксицилина и клавулановата киселина преминават през плацентата и се отделят в кърмата (вероятно отделяне на клавуланова киселина в кърмата).

## **6. Фармацевтични данни**

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

Лимонена киселина, аспартам, тринатриев цитрат, талк, гуар галактозамин брашно, силициев диоксид прахообразна есенция-лимон, прахообразна есенция праскова-кайсия, прахообразна есенция портокал.

### **6.2 Физико-химични несъвместимости**

Неприложимо за тази лекарствена форма.



### **6.3 Срок на годност**

36 месеци

Приготвената суспензия е стабилна 7 дни при съхранение при температура от 2-8° C

### **6.4 Условия за съхранение**

Прахът за перорална суспензия трябва да се съхранява при температура под 25° C.

Приготвената суспензия трябва да се съхранява в хладилник (2 - 8° C) и да се използва до 7 дни

### **6.5 Данни за опаковката**

Първичната опаковка: бутилка от тъмно стъкло, с обем от 60 ml или 100 ml, обозначена с марка, капачка със зелена защитна мембрана, мерителна лъжичка (5 ml) от полипропилен.

Оригинална опаковка: 1 бутилка с 9 g прах (за приготвяне на 100 ml суспензия)

Оригинална опаковка: 1 бутилка с 5,4 g прах (за приготвяне на 60 ml суспензия)

### **6.6 Инструкции за употреба**

#### *Приготвяне на суспензия*

След стиване на капачката на бутилката предпазната мембрана да се отстрани внимателно и изцяло. Да се добави питейна вода малко под марката обозначена на бутилката и да се разклати добре. След това да се добави вода точно до марката обозначена на бутилката и да се разклати добре още веднаж.

Разклати добре бутилката преди всяка употреба.

След приготвяне готовата перорална суспензия е почти бяла на цвят.

60 ml готова суспензия се получава при прибавяне на 57 ml вода към 5,40 g прах.

100 ml готова суспензия се получава при прибавяне на 95 ml вода към 9,0 g прах.

### **7. Притежател на разрешението за употреба**

Sandoz GmbH, 10 Biochemiestrasse, A-6250 Kundl/Tyrol, Австрия

### **8. Първа регистрация**

9900071/22.03.1999

### **9. Дата на актуализация на текста: Август 2002**