

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговски име на лекарственият продукт

Curam®1000 mg film coated tablets

2. Количествен и качествен състав

1 филмирана таблетка съдържа:

Amoxicillin trihydrate 1005 mg, *съответстващо на 875 mg amoxicillin*

Clavulanic acid, potassium salt 148,9 mg, *съответстващо на 125 mg clavulanic acid*

Помощни вещества Виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки, продълговати, бледо жълти на цвят, с делителна линия

4. Клинични данни

4.1. Показания

Лечение на бактериални инфекции причинени от грамположителни и грамтрицателни, резистентни към амоксицилин микроорганизми, чиято резистентност се дължи на β -лактамази, които обаче са чувствителни към комбинацията от амоксицилин и клавуланова киселина.

Curam®1000 mg филмирани таблетки е подходящ за лечение при:

Инфекции:

- ♦ *на горните и долни дихателни пътища*
 - -възпаление на средното ухо
 - -изостряне на хроничен бронхит
 - -пневмония

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата на Curam®1000 mg филмирани таблетки зависи от възрастта, теглото и състоянието на функцията на бъбреците на отделният пациент, от тежестта и мястото на инфекцията и от вида на подозирания или определен причинител.

Възрастни, юноши и деца над 12 години с тегло над 40 kg получават 1 филм таблетка Curam®1000 mg филмирани таблетки два пъти дневно. Отделните дози трябва да се приемат на равни интервали през деня.

Дозировка при увреждане на функциите на бъбреците

При пациенти с увреждане на функцията на бъбреците дозата трябва да се намали в зависимост от тежестта на увреждането и теглото на пациента. Curam®1000 mg филмирани таблетки трябва да се приема само при пациенти при които стойността на креатининовия клирънс е над 30 ml/min.

Начин на приложение

Филмираните таблетки трябва да се вземат цели, без да се дъвчат с достатъчно течност.

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

Продължителност на прилагане

При всеки случай лекарят ще определи продължителността на лечението. По правило

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-12568/04.03.08	
687/13-12-05	<i>Миле</i>



Cigam®1000 mg филмирани таблетки се прилага в продължение на 3 до 4 дни след подобряване/изчезване на симптомите. Лечението не трябва да продължава повече от 14 дни.

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

4.3 Противопоказания

Cigam® 1000 mg филмирани таблетки не трябва да се прилага на пациенти с потвърдена свръхчувствителност към амоксицилин, клавуланова киселина, β -лактамни антибиотици (напр. пеницилини и цефалоспорини) или към някои от помощните вещества, 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).

Cigam® 1000 mg филмирани таблетки не може да се използва при пациенти с увреждане на функциите на черния дроб във висока степен и при пациенти, в които такова увреждане е било наблюдавано при предходно лечение с това лекарство.

4.4 Специални предупреждения за безопасност при употреба.

При пациенти с инфекциозна мононуклеоза и при пациенти с лимфатична левкемия съществува висок риск от проява на екзантем и съответно Cigam®1000 mg филмирани таблетки не трябва да се прилага при случаи на съпътстващи бактериални инфекции.

При пациенти с анамнеза за увреждане на функциите на черния дроб лечението трябва да се прилага с внимание.

Необходимо е внимание при лечение на пациенти с увреждане на функциите на черния дроб и при пациенти в напреднала възраст (на възраст 60 и повече години), като при тях е наложително да се проследят чернодробните показатели (виж "Нежелани лекарствени реакции").

При пациенти със симптоми на чернодробни поражения параметрите на функцията на черния дроб 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®1000 mg филмирани таблетки, тъй като това не може да гарантира адекватна абсорбция.

Тежка продължителна диария по време на лечение трябва да предизвика съмнение за развитие на псевдомембранозен колит причинен от *Clostridium difficile*. В тези случаи трябва да се прекрати лечението с Cigam®1000 mg филмирани таблетки. Медикаменти подтискащи перисталтиката не могат да се вземат.

Cigam®1000 mg филмирани таблетки трябва да се прилага внимателно при пациенти с тежка алергия или астма тъй като при тях има голяма вероятност да се проявят алергични реакции.

Преди назначаване на лечение трябва да се направи внимателна анамнеза за свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини и други продукти. Има съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност и изключително редки случаи с летален изход при приложение на пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин.

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 периодически да се проследяват функциите на бъбреците и на черния дроб, както и кръвната картина.



Една таблетка съдържа калий 0,63 mmol.

4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия

Амоксицилин/клавуланова киселина/други антибиотици или химиотерапевтици.

Curam® 1000 mg филмирани таблетки 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 Curam®1000 mg филмирани таблетки може да повиши риска от проява на кожни алергични реакции (екзантем).

Амоксицилин/клавуланова киселина/сулфасалазин

Аминопеницилина може да намали концентрацията на сулфасалазин в плазмата.

Амоксицилин/клавуланова киселина/Метотрексат

Амоксицилин може да доведе до компетитивно блокиране на тубулната секреция и да засили токсичността на метотрексат. Концентрациите на метотрексат в серума трябва да се проследяват внимателно и регулярно при пациенти приемащи едновременно амоксицилин. Амоксицилин подтиска бъбечния клирънс на метотрексат, чийто вероятен механизъм е компетитивното действие върху общата тубулна секреция.

Амоксицилин/клавуланова киселина/дигоксин

При едновременно прилагане с Curam®1000 mg филмирани таблетки е възможно повишаване на абсорбцията на дигоксина.

Амоксицилин/клавуланова киселина/дисулфирам

Curam®1000 mg филмирани таблетки не трябва да се използва едновременно с дисулфирам.

Амоксицилин/клавуланова киселина/антикоагуланти

Възможността за кървене може да се повиши при едновременно прилагане на Curam®1000 mg филмирани таблетки 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 допълнително несъдържащи хормони контрацептиви.

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 клинично изследване на амоксицилин/клавуланова киселина върху 560 бременни жени. Обаче, като предпазна мярка Curam®1000 mg филмирани



таблетки 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 (не е известен ефекта на клавулановата киселина върху новородените кърмачета). Следователно, възможни са проява на диария и колонизиране на лигавицата от гъбички при новородените кърмачета, така че в тези случаи е необходимо кърменето временно 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 лекарствени реакции повлияват активното участие в уличното движение или работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Реакции на свръхчувствителност

Често (> 1%)

Възможни са редки кожни реакции, които се проявят като екзантема и сърбеж. Типична екзантема от морбилиформен тип се проявява понякога 5 до 11 дни след началото на лечението.

Незабавна реакция с уртикария в повечето случаи е показателна за пеницилинова алергия и налага лечението да се прекрати и да се предприемат подходящи мерки. Прилагането в бъдеще на β -лактамни антибиотици трябва да се избягва.

При пациенти с вирусни заболявания като инфекциозна мононуклеоза или лимфатична левкемия кожните обриви се появяват по-често.

Понякога може да се наблюдава обрив, в частност в областта на устата. В много редки случаи може да се наблюдават тъмни петна по езика. Възможни са сухост в устата и нарушение във възприемане на вкуса.

Рядко (<0,1%)

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

Тежки алергични реакции в резултат от сенсибилизация към групата на 6-аминопеницилина се наблюдават в редки случаи, напр. 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.

Стомашно-чревни реакции:

Често (> 1%)

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.

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.

Рядко (<0,1%)

Чревна кандидоза, хеморагичен колит и оцветяване на зъбите.



Черен дроб:

Често (> 1%)

Понякога се среща умерено покачване в стойностите на чернодробните ензими.

Рядко (<0,1%)

В редки случаи 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 летален изход в изключително редки случаи, но той почти винаги е бил свързан с тежко първично заболяване или съпътстващо прилагане на други медикаменти.

Хематологични промени:

Рядко (<0,1%)

Тромбоцитоза, хемолитична анемия.

Много рядко (<0,01%)

В изолирани случаи се наблюдават промени в кръвната картина изразени като левкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, панцитопения, анемия или миелосупресия и удължаване на времето на кървене и протромбиновото време. Тези прояви са обратими след преустановяване на лечението.

Нарушения върху ЦНС:

Много рядко (<0,01%)

В изолирани случаи са съобщени повишена активност, тревожност, сънливост, умствени смущения, агресивност и конвулсии.

Уро-генитална система:

Често (> 1%)

Вагинален сърбеж, дразнене и дискомфорт.

Други нежелани ефекти:

Не често (1%<1 %)

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

4.9 Предозиране

а) Симптоми на интоксикация

Възможни са стомашно-чревни симптоми и нарушение във водния и електролитен баланс. Възможни са също и конвулсии. Възможни са промени във възприемането, намаляване на ригидността на мускулите, миоклонични конвулсии, кома, хемолитични реакции, увреждане на бъбреците и ацидоза. Възможен е шок 20-40 минути след приемане на свръх доза.

б) Лечение на интоксикация

В случай на предозиране няма специфичен антидот. Лечението се състои от хемодиализа и симптоматични мерки насочени към поддържане на водния и електролитен баланс. Приемането на активен въглен, промивка на стомаха се препоръчва само в случаи на приемане на много голяма доза.



5 Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Бета лактамен антибиотик: комбинация от пеницилин и инхибитор на беталактамазите.
АТС код J01CR02

Амоксицилин:

Амоксицилин е полусинтетичен аминокбензил пеницилин (p-hydroxy ampicillin) с бактерицидно действие. Той подтиска свързването 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 беталактамази от Ричмонд II, IV и VI класове и плазмид кодираните беталактамази от Ричмонд III и V класове.

Чрез едновременното прилагане на клавуланова киселина и амоксицилин последният се предпазва от разрушаване от бета-лактаматазите. Следователно, комбинацията от амоксицилин и клавуланова киселина е активна срещу редица резистентни към амоксицилин бактериални щамове.

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

Спектър на действие на амоксицилин/клавуланова киселина

Данните за резистентност са различни за отделните региони. Тези данни дават само обща представа за чувствителността на различните микроорганизми към Curam®1000 mg филмирани таблетки.

Чувствителни

Грамположителни аероби:

Bacillus anthracis, *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus**(1-43%), когулаза отрицателни *Staphylococci* (включително *Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus pneumoniae**# (0-26%), *Streptococcus pyogenes**#, *Streptococcus* spp., *Streptococcus viridans*

Грамотрицателни аероби:

Bordetella pertussis#, *Brucella* spp.#, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae**(0-0,3%), *Moraxella catarrhalis**, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*#, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Vibrio cholerae*

Анаероби:

Bacteroides spp.* (включително *Bacteroides fragilis* 1%), *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp.#, *Peptostreptococcus* spp.#

С умерена чувствителност

Грамположителни аероби

*Enterococcus faecalis**

Грамотрицателни аероби:

*Escherichia coli**(5-20%), *Klebsiella* spp.*(7%), *Proteus vulgaris*, *Salmonella* spp. (амоксицилин резистентни щамове), *Shigella* spp.: (амоксицилин резистентни щамове),



Yersinia enterocolitica (амоксицилин резистентни щамове)

Резистентни:

Грамположителни аероби: метицилин резистентни *Staphylococci*

Грамотрицателни аероби:

Acinetobacter, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus rettgeri*, *Morganella morganii*, *Providencia*, *Pseudomonas aeruginosa*

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

За тези бактерии все още няма съобщения, че са бета-лактамаза произвеждащи.

* 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 наличното количество 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 амоксицилина. Обемът на разпределение варира между приблизително 0,3 и 0,4 l/kg, а свързването със серумните белтъци е приблизително 17-20 %. Амоксицилин преминава през плацентата и малки количества се отделят в кърмата.

Амоксицилин се отделя основно през бъбреците (52 ± 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 полу живот 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.

Средни концентрации на амоксицилин в плазмата (mcg/ml) след перорално прилагане на доза от 1 g амоксицилин/клавуланова киселина на здрави доброволци:

Доза	1 час	1,5 час	2 час	4 час	6 час	8 час	10 час
875 mg	6,18	7,01	7,15	4,78	1,96	0,620	0,233

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 и свързването със серумните белтъци е приблизително 22 %. Клавулановата киселина преминава през плацентата. Все още няма данни потвърждаващи преминаването в кърмата.

Субстанцията 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. Серумният 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.

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

Както амоксицилин така и клавулановата киселина са хемодиализуеми

5.3 Предклинични данни за безопасност

а) Остра токсичност

LD₅₀ 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 експериментални изследвания за хронична токсичност върху плъхове и кучета. 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

In vivo и in vitro проучвания на комбинация амоксицилин и клавуланова киселина не показват данни за мутагенно действие.

г) Репродуктивна токсичност

Експериментални изследвания на комбинацията върху плъхове не установиха никакви нежелани реакции върху плода, както и липса на тератогенни ефекти. Експериментални изследвания върху морски свинчета установиха, че при венозно приложение на ампицилин се намалява тона на плода, частотата на контракциите, силата на контракциите и продължителността на контракциите. Тези данни нямат потвърждение при приложение на хора.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества.

Magnesium stearate (E 572), talc, povidone, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, triethyl citrate, hypromellose, ethylcellulose, titanium dioxide (E 171), silicon dioxide (colloidal), sodium laurilsulphate, cetyl alcohol.

6.2. Физико-химични несъвместимости: Неприложими при тази лекарствена форма.

6.3. Срок на годност: 24 месеци

6.4. Условия за съхранение:

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

6.5. Данни за опаковката:

Блистери Al/Al в индивидуална опаковка от 10, 12, 14 и 100 филмирани таблетки.

6.6. Инструкции за употреба: Не се прилага

7. Притежател на разрешението за употреба:

Sandoz GmbH, 10 Biochemiestrasse, A-6250 Kundl, Austria.

8. Регистрационен номер: 20010047

9. Дата на разрешаване/подновяване на разрешението за употреба: 03.01.2001

10. Дата на редакция на текста: Юни 2001

