

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

MEDOCCLAV

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-13642/22.06.08

699/20.06.08 *Миря*

1. Наименование на лекарствения продукт

Medoclav (Медоклав)
Medoclav Forte (Медоклав форте)

2. Качествен и количествен състав

След разтваряне всеки 5 ml Medoclav съдържат amoxicillin 125 mg като amoxicillin trihydrate и clavulanic acid 31.25 mg като potassium clavulanate.

След разтваряне всеки 5 ml Medoclav Forte съдържат amoxicillin 250 mg като amoxicillin trihydrate и clavulanic acid 62.5 mg като potassium clavulanate.

За помощните вещества: *Виж т. 6.1!*

3. Лекарствена форма

Medoclav: прах за перорална суспензия
Medoclav Forte: прах за перорална суспензия

4. Клинични данни

4.1. Показания

Прилага се за краткосрочно лечение на вътреболнични и извънболнични инфекции, причинени от β - лактамаза продуциращи микроорганизми, нечувствителни към самостоятелно приложен amoxicillin. За лечение на инфекции със смесена етиология, при които микроорганизмите са смес от amoxicillin чувствителни и β - лактамаза продуциращи и по такъв начин се избягва необходимостта от двойна антибиотична терапия.

- * Инфекции на горните дихателни пътища (включително УНГ инфекции) – рецидивиращ тонзилит, отит на средното ухо, синусит, причинявани обикновено от *Haemophilus influenzae*,



Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes;

- * Инфекции на долните дихателни пътища – лобарна и бронхопневмония и остри екзацербации на хроничен бронхит, причинявани обикновено от *Haemophilus influenzae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Streptococcus pneumoniae;*
- * Инфекции на кожата и меките тъкани – дентален абсцес, ухапвания от животни, целулит, обикновено причинявани от *Bacteroides species, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes;*
- * Уро-генитални инфекции – цистит, уретрит, пиелонефрит, инфекции на женската полова система, обикновено причинявани от *Enterobacteriaceae* (главно *Escherichia coli*), *Staphylococcus saprophyticus, Enterococcus sp.* и гонорея, причинявана от *Neisseria gonorrhoeae*, послеродов сепсис и септичен аборт.
- * Инфекции на костите и ставите: остеомиелит и др., обикновено причинявани от *Staphylococcus aureus*, където може да се наложи по-продължителна терапия.
- * Други инфекции – интраабдоминален сепсис.

Преди да започне лечението трябва да се извърши микробиологично изследване, за да се определи микроорганизма, причинител на инфекцията и чувствителността му към Medoclav. Лечението може да започне и преди да са получени резултатите от изследването, ако има причина да се смята, че инфекцията е причинена от микроорганизми, продуциращи бета-лактамаза. Когато резултатите станат известни, лечението трябва да се адаптира, ако е необходимо.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Продължителността на терапията трябва да съответства на тежестта и типа на инфекцията, но не бива да надвишава четиринадесет дни без клиничен преглед. За повечето инфекции седемдневен курс на лечение е достатъчен.

Дозировката зависи от възрастта, теглото и обременената функция на пациента, както и от тежестта на инфекцията.



Възрастни и деца над 12 години:

При възрастни и деца над 12 години са приложими филмирани таблетки.

Деца под 12 години:

При тази категория пациенти се препоръчва употребата на суспенсията.

Дозировката за деца на възраст под една година трябва да бъде изчислена според телесното тегло.

Препоръчителната доза се изчислява според телесното тегло, като препоръчителна е доза amoxicillin 20mg/kg/ 24 часа и clavulanic acid 5mg/kg/ 24 часа. Тя се прилага в равно разделени дози на всеки осем часа. По-ниската доза се препоръчва при инфекции на кожата и меките тъкани, и при рецидивиращ тонзилит.

При по-тежки инфекции дозата може да бъде увеличена до максимално amoxicillin 40mg/kg/ 24 часа и clavulanic acid 10mg/kg/ 24 часа. Тя се прилага в равно разделени дози на всеки осем часа. По-високата доза се препоръчва при инфекции като отит на средното ухо, синусит, инфекции на долните дихателни пътища и уро-генитални инфекции.

Няма клинични данни от приложение на дози по-високи от 40/10 mg/kg/24h t.i.d. (трикратно дневно) при деца под 2 години.

Препоръчителните дози за по-големи деца са както следва:

Възраст 1-6 години, телесно тегло 10kg-18kg: по 5 ml Medoclav suspension (125/31), три пъти дневно в равно разделени дози.

Възраст 6-12 години, телесно тегло 18kg-40kg: по 5 ml Medoclav Forte suspension (250/62), три пъти дневно в равно разделени дози.

При деца, които тежат ≥ 40 kg лекарственият продукт трябва да се дозира, според препоръките за възрастни.

Преждевременно родени: Няма препоръки за дозиране за тази категория пациенти.

Пациенти в напреднала възраст:

Не е необходима промяна на дозата за възрастни при условие, че няма бъбречно и чернодробно увреждане.



Чернодробно увреждане:

Няма достатъчно клинични данни за определяне на дозова схема. Подади това Medoclav трябва да се прилага с внимание при такива пациенти и да бъде проследявана периодично чернодробната функция.

Бъбречни увреждания:

Лека бъбречна недостатъчност, креатининов клирънс > 30 ml/min – трябва да се използва нормална препоръчителна доза.

Умерена бъбречна недостатъчност, креатининов клирънс 10-30 ml/min: използва се нормална препоръчителна доза, но дозовите интервали се увеличават на 12 часа. Препоръчителната доза при деца до 12 години е 15/3,75 mg/kg, прилагани два пъти дневно.

Тежка бъбречна недостатъчност, креатининов клирънс < 10 ml/min – дозата не бива да надвишава повече от една филмирана таблетка от 375 mg на 12 часа (възрастни) или 5ml (125/31,25) суспенсия на дванадесет часа (деца).

Начин на приложение

Medoclav суспенсия е за перорално приложение.

Суспенсията трябва да бъде разклатена преди прием на дозата. Чрез приложение на дозата преди хранене може да бъде сведена до минимум възможността от гастроинтестинално дразнене.

Резорбцията на Medoclav е оптимална при прием в началото на храненето.

4.3. Противопоказания

Medoclav не трябва да се прилага при пациенти, с анамнеза за свръхчувствителност към други β -лактами, включително към цефалоспорини.

Анамнеза за свързана с пеницилини жълтеница или нарушена чернодробна функция.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Medoclav се понася добре и притежава характерната за пеницилиновата група ниска токсичност. При продължително лечение с този лекарствен продукт се препоръчва периодична оценка на бъбречната, чернодробна и хемопоетична функция.



При умерена и тежка бъбречна недостатъчност се изисква приспособяване на дозата, в зависимост от степента на увреждането.

Изисква се внимание при приложение на пациенти с чернодробна недостатъчност или данни за чернодробна дисфункция. При някои пациенти могат да бъдат наблюдавани промени във функционалните чернодробни тестове, клиничното значение на тези промени е неясно. Има редки съобщения за холестатична жълтеница, понякога тежка, обикновено обратима, белезите и симптомите на която не се повлияват до няколко седмици след спиране на лечението.

При пациенти с намалено отделяне на урина, предимно при парентерално приложение, много рядко се наблюдава кристалурия. При приложение на по-високи дози amoxicillin, приемът на течности трябва да бъде съобразен, така че да се намали възможността от поява на amoxicillin кристалурия.

Преди започване на лечението с Medoclav трябва да се направи внимателно проучване за предишни реакции на свръхчувствителност към пеницилини, цефалоспорини или други алергени.

Анафилактоидни реакции, които са сериозни и понякога фатални се проявяват при пациенти на терапия с penicillin. Тези реакции са вероятни при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към penicillin. Трябва да се има предвид възможността за кръстосана свръхчувствителност при пациенти, за които е известно че са свръхчувствителни към цефалоспорини. При поява на алергична реакция, терапията с Medoclav трябва да се преустанови и да се назначи подходящо алтернативно лечение. Сериозните анафилактоидни реакции налагат незабавно спешно лечение с адреналин. Може да се наложи и приложение на кислород, кортикостероиди венозно и проследяване на дихателната функция, включително интубация.

Medoclav трябва да се прилага много внимателно при пациенти с астма, инфекциозна мононуклеоза или хронична лимфоидна левкемия, защото съществува висок риск от поява на еритематозни кожни обриви.

Има съобщения за удължаване на времето на кървене и протромбиновото време при някои пациенти на антикоагулантна терапия. При такива пациенти трябва да се вземат предпазни мерки и да бъде мониторирано времето на кървене.



Както и при другите антибиотици, така и продължителната употреба на Medoclav, може да доведе до селектиране на резистентни микроорганизми.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Лекарствени продукти

Allopurinol: едновременната употреба с amoxicillin може да увеличи възможността за поява на алергични кожни реакции.

Антикоагуланти: има съобщения за удължаване на времето на кръвене и протромбиновото време при някои пациенти. Приложението при пациенти на антикоагулантна терапия трябва да става с внимание.

Орални контрацептиви: ефикасността на оралните контрацептиви може да бъде намалена по време на терапията с Medoclav. Пациентите трябва да бъдат предупредени и посъветвани да използват допълнителна нехормонална контрацепция.

Probenecid: Съвмесната употреба с Medoclav може да доведе до повишаване и удължаване на серумните нива на amoxicillin поради намаляване на бъбречната тубулна секреция на amoxicillin.

Тетрациклинови антибиотици: бактерицидното действие на amoxicillin се намалява при съвмесна употреба с тетрациклинови антибиотици.

Лабораторни тестове:

При лабораторни проби може да се получат фалшиво положителни резултати за доказване на глюкоза в урината, когато се използва като реактив - меден сулфат.

4.6. Бременност и кърмене

Въпреки че, изследванията за влияние върху репродуктивната способност извършени с гризачи (при мишки и плъхове в дози до 10 пъти по-големи от използваните при хора), не показват токсичен ефект, такива проучвания не винаги са показателни при хора. Не са проведени адекватни, добре контролирани изследвания с бременни жени. Medoclav не трябва да се прилага при бременни, особено през първия триместър на бременността, освен в случай че клиничната полза надвишава потенциалния неизвестен риск за плода.

Малки количества amoxicillin се екскретират с кърмата. Поради риск от сенсибилизация на кърмачето, свързан с отделянето на следи от



лекарствения продукт в майчиното мляко, Medoclav трябва да се прилага с внимание по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти на Medoclav върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Medoclav обикновено се понася добре и нежеланите реакции, за които се съобщава са леки и бързо преходни. Множеството нежелани лекарствени реакции, за които се съобщава в литературата са леки и бързопреходни и по-малко от 3% от пациентите прекратяват лечението поради появата им. Най-често срещаните реакции са: диария (меки изпражнения) 9%, гадене 3%, кожни обриви и уртикария 3%, повръщане 1% и вагинит 1%. Други по-редки нежелани реакции са: стомашен дискомфорт, метеоризъм и главоболие.

Съобщените нежелани лекарствени реакции са представени по системи:

Централна нервна система: има съобщения за редки случаи на световъртеж, гърчове, замаяност, главоболие и обратима хиперактивност. Пациентите на високи дози или с бъбречна недостатъчност по-често страдат от гърчове.

Стомашно-чревен тракт: Съобщавани са диария, стомашен дискомфорт, гадене, повръщане. Появата на гадене по-често е свързана с по-високи перорални дози. Съобщавана е кандидоза на лигавиците и кожата. Има редки случаи с псевдомембранозен и хеморагичен колит. В тези случаи терапията трябва да се прекъсне и да се започне подходящо заместително лечение. Редки са съобщенията за промяна цвета на зъбите, обратима чрез измиване, обикновено във връзка със суспенсията.

При поява на нежелани лекарствени реакции от страна на храносмилателната система, те могат да се намалят чрез прием на лекарствения продукт, преди ядене.

Урогенитална система: рядко вагинално течение, сърбеж и дразнене. Може да се появи суперинфекция с резистентни микроорганизми.

Хемопоетична система: подобно на другите β -лактамни антибиотици се съобщава за редки случаи на хематологична анемия, обратима левкопения (включваща неутропения или агранулоцитоза) и обратима



тромбоцитопения. При пациенти на антикоагулантна терапия има съобщения за удължаване на времето на кървене и протромбиновото време.

Черен дроб: Отбелязано е умерено повишаване на AST/SGOT/ и/или ALT/SPGT/ при пациенти, лекувани с антибиотици от групата на бета-лактамите, но значението на тези находки е неизвестно. Съобщава се за редки случаи на чернодробно функционално увреждане с увеличение на серумните трансaminaзи (AST и/или ALT), серумния билирубин и/или алкалната фосфатаза при употреба на amoxicillin. Хистологичната находка при биопсия на черен дроб са показали главно холестатични, хепатоцелуларни или смесени промени. Белезите и симптомите на чернодробни дисфункция могат да се появят по време на лечението или няколко седмици след преустановяването му. Чернодробната дисфункция, която може да бъде тежка е обикновено обратима. В много редки случаи се съобщава за смърт (по-малко от 1 смъртен случай на 4 милиона предписания в целия свят). Това главно са били случаи, свързани с тежки съпътстващи заболявания или едновременно лечение с други лекарствени продукти, за които е известно че могат да доведат до потенциални чернодробни реакции.

Съобщенията са по-чести при мъже и пациенти в напреднала възраст и има повишен риск от такива прояви, свързан с продължителност на лечение над четиринадесет дни.

Реакции на свръхчувствителност: кожни обриви, пруритус, уртикария, ангионевротичен оток, реакции, подобни на серумна болест (уртикария или кожен обрив, придружени от артрит, артралгия, миалгия и често повишена температура), еритема мултиформе (по-рядко синдром на Stevens-Johnson), понякога ексфолиативен дерматит (включително токсична епидермална некроза) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза. Тези реакции могат да бъдат овладяни с антихистаминови продукти и, ако е необходимо, със системни кортикостероиди. При появата на такива реакции лечението трябва да бъде спряно. Сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилаксия) могат да се получат при пациенти, приемащи перорални пеницилини.

Бъбречни: интерстициални нефрити и хематурия са съобщавани рядко. Много рядко се съобщава кристалурия.

4.9. Предозиране

Симптомите на предозиране обикновено са гастроинтестинални нарушения и нарушения на водно-електролитния баланс. Няма специфичен антидот. В случай на предозиране Medoclav трябва да се приложат стомашна промивка и/или активен въглен. Лечението трябва



да е симптоматично и поддържащо, като се обърне особено внимание на отстраняването на нарушенията на водно-електролитния баланс. Амоксицилин може да се отстрани от кръвообращението чрез хемодиализа.

5. Фармокологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Medoclav е комбинация от amoxicillin (като amoxicillin trihydrate) и clavulanic acid (като potassium clavulanate).

Амоксицилин е полусинтетичен пеницилин с широк спектър на антибактериална активност срещу голям брой Грам-положителни и Грам-отрицателни микроорганизми. Той действа чрез подтискане биосинтезата на мукопептида, необходим за изграждане на бактериалната стена. Амоксицилин обаче се разгражда под действието на β -лактамази, поради което микроорганизмите, продуциращи бета-лактамаза са резистентни към него.

Clavulanic acid е бета-лактам, близък по структура с пеницилините, притежаващ способността да инактивира голям брой β -лактамази, които обикновено се произвеждат от микроорганизмите, резистентни към пеницилини и цефалоспорини. Освен това, клавулановата киселина има добра активност срещу клинично значимите плазмидно-медираните бета-лактамази, на които най-често се дължи лекарствената резистентност. Клавулановата киселина е по-слабо ефективна срещу хромозомно-медираните тип I бета-лактамази.

Комбинацията от амоксицилин и clavulanic acid предпазва амоксицилин от разграждането му от β -лактамазите и ефективно разширява антибактериалния му спектър така, че включва и бактерии, които обикновено са резистентни към амоксицилин и други β -лактамни антибиотици. Ето защо Medoclav притежава характерните свойства на широкоспектърен антибиотик и бета-лактамазен инхибитор.

Medoclav е бактерициден спрямо голям брой Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии, включително и бета-лактамазапродуциращите бактерии:

Грам-положителни аероби

Bacillus anthracis, *Corynebacterium sp.*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus*, коагулаза негативни *Staphylococcus sp.* (включително *Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus agalactiae*,



Streptococcus pneumoniae, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*.

Грам-положителни анаероби

Clostridium sp., *Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp.

Грам-отрицателни аероби

Bordatella pertussis, *Branhamella (Moraxella) catarrhalis*, *Brucella* sp., *Enterobacter* sp. (въпреки че повечето са резистентни *in vitro*, клинична ефективност е показана при лечение на инфекции на уринарния тракт), *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Klebsiella* sp., *Legionella* sp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*.

Грам-отрицателни анаероби

Bacteroides sp., включително *Bacteroides fragilis*.
Fusobacterium sp.

Други:

Borrelia burgdorferi, *Chlamydiae*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*,
Treponema pallidum.

За повечето изброени видове, някои щамове са β -лактамаза продуциращи, което ги прави резистентни към приложен самостоятелно амоксицилин.

5.2. Фармакокинетични свойства

Комбинираното приложение на амоксицилин и clavulanic acid не се отразява на фармакологичните свойства на всяка една от съставките. Двете лекарствени вещества на Medoclav (амоксицилин и clavulanic acid) се разделят напълно във воден разтвор с физиологично рН. Двата компонента се резорбират бързо и добре след перорално приложение. Резорбцията на Medoclav е оптимална при прием на лекарственния продукт в началото на храненето.



80% от перорално приложената доза amoxicillin trihydrate се абсорбира от стомашно-чревния тракт. Amoxicillin е стабилен в присъствие на киселината в стомаха и наличната там храна не пречи на абсорбцията му. След прием на 250 mg Amoxicillin, максималната плазмена концентрация от 5 µg/ml се достига след 2 часа. Серумните нива са пропорционални на приетата доза. Той се разпределя в повечето телесни тъкани и течности, с изключение на мозъка и спиналната течност, освен в случаите на възпаление на менингите. Той преминава в плацентата и се екскретира в кърмата в малки количества.

След прилагане на clavulanic acid през устата максималната плазмена концентрация се достига след 1 час.

И amoxicillin, и clavulanic acid не се свързват в голяма степен с плазмените протеини (amoxicillin около 20%, а clavulanic acid около 30%). Полуживотът на amoxicillin е около 1.3 часа, а този на clavulanic acid – около 1 час.

Както и при другите пеницилини, основният път на елиминиране на amoxicillin е чрез бъбреците, докато clavulanic acid се отделя както чрез бъбречни, така и чрез небъбречни механизми. Приблизително 50% до 70% от amoxicillin и 25% до 40% от clavulanic acid се отделят непроменени в урината в първите 6 часа след приема. Amoxicillin частично се екскретира в урината като неактивен метаболит penicilloic acid, еквивалентно на между 10% и 25% от началната доза. Clavulanic acid се подлага на екстензивен метаболизъм до 2, 5-dihydro-4-(2-hydroxyethyl)-5-oxo-1H-pyrrole-3-carboxylic acid и 1-amino-4-hydroxybutan-2-carboxylic acid, които се елиминират с урината и изпражненията, и като въглероден диоксид в издишвания въздух.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма допълнително данни от клинично значение.

4. Фармацевтични данни

6.1. Помощните вещества

Medoclav (125 + 31.25) mg/5 ml

Xanthan gum – 2.50 mg/ml, hydroxy-propyl methyl cellulose – 30.00 mg/ml, colloidal anhydrous silica – 5.00 mg/ml, Syloid Al-1 – 2.00 mg/ml, croscarmellose sodium – 0.50 mg/ml, strawberry flavour – 4.17 mg/ml, lemon flavour – 8.33 mg/ml, peach flavour – 4.17 mg/ml, succinic acid – 0.16 mg/ml



Medoclav Forte (250 + 62.5) mg/5 ml

Xanthan gum – 2.50 mg/ml, hydroxy-propyl methyl cellulose – 30.00 mg/ml, colloidal anhydrous silica – 5.00 mg/ml, Syloid Al-1 – 35.653 mg/ml, saccharin sodium – 0.50 mg/ml, strawberry flavour – 4.17 mg/ml, lemon flavour – 8.33 mg/ml, peach flavour – 4.17 mg/ml, succinic acid – 0.167 mg/ml.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма

6.3. Срок на годност

Прах за изготвяне на перорална суспензия: 24 месеца
След приготвяне на суспензията, същата е стабилна 7 дни при температура от 2°C до 8°C (в хладилник).

6.4. Специални условия за съхранение на продукта

Прах за приготвяне на перорална суспензия: съхранява се на сухо място. Съхранява се на място, защитено от светлина. Да се съхранява при температура под 25°C. След приготвяне суспензията трябва да се съхранява в хладилник (2-8°C), но без да се замразява. Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. Данни на опаковката

Прах за приготвяне на перорална суспензия: Полупрозрачно шише от кафяво стъкло (тип III), с алуминиева капачка с обкатка, съдържащо прах за изготвяне на 100 ml суспензия, когато се разтвори според инструкциите. Шишето с листовката за пациента и пластмасова мерителна лъжичка се доставят в картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба

Прах за приготвяне на перорална суспензия: прахът трябва да се разтвори преди употреба. За разтварянето добавете питейна вода, до достигане на линията на етикета, сложете капачката и разклатете добре. След като се утаи пяната, ако е необходимо, добавете достатъчно вода, за да се напълни до линията. Разклатете шишето добре преди прием на доза.

Суспензията не съдържа захар и може да се прилага на диабетици.



7. Притежател на разрешението за употреба

Medochemie Ltd, p.o box 51409, Limassol, CY-3505, Cyprus

8. Регистрационен №

Medoclav (Медоклав) – 20000235/06.06.00

Medoclav Forte (Медоклав форте) – 20000238/06.06.00

9. Дата на първо разрешение за употреба на лекарствения продукт

Medoclav (Медоклав) - 06.06.2000г.

Medoclav Forte (Медоклав форте). - 06.06.2000г.

10. Дата на последната редакция на текста

Септември 2005 г.

