

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ



1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ospen[®] Оспен филм-обложени таблети 1.000.000 IE

Ospen[®] / Оспен филм-обложени таблети 1.500.000 IE

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Филм-обложени таблети Оспен 1,000,000 IE

Секоја филм-обложена таблета содржи 1,000,000 IE феноксиметил пеницилин во облик на 854.7 mg феноксиметилпеницилин бензатин.

Филм-обложени таблети Оспен 1,500,000 IE

Секоја филм-обложена таблета содржи 1,500,000 IE феноксиметил пеницилин во облик на 1282,0 mg феноксиметилпеницилин бензатин.

За целосна листа на ексципиенси, видете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Филм-обложените таблети Оспен од 1.000.000 IE се: овални, благо биконвексни, бели до бледо сиви по боја, означени со крст од двете страни. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

Филм-обложените таблети Оспен од 1.500.000 IE се: овални, биконвексни, бели до бледо сиви таблети по боја, означени со крст од двете страни. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Оспен е лек од избор за терапија на стрептококни инфекции (тонзиларна ангина, скарлатина, еризепел и импетиго). Се употребува за терапија на благи и умерено тешки пнеумококни инфекции (отитис медиа, синуситис и пневмонија), еритема мигранс (при инфекции со *Borrelia burgdorferi*) и инфекции со актиномицети или *Pasteurella multocida* (по гризнување од некое животно или човек). Исто така, лекот Оспен се употребува за продолжување на терапијата на инфекции кои биле иницијално третирани со парентерален пеницилин.

Лекот Оспен може да се употребува и за превенција на скарлатина, ревматска треска, ендокардитис (пред процедури во оралната шуплина), пнеумококни инфекции (кај луѓе на кои им е отстранета слезинката) и еризепел.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дневната доза зависи од возраста и телесната тежина на пациентот, како и од видот на заболувањето.



Вообичаени терапевтиски дози:

Возраст (телесна тежина)	Филм-обложени таблети Оспен 1.000.000 IE	Филм-обложени таблети Оспен 1.500.000 IE
Возрасни и деца со телесна тежина поголема од 49 kg	1½ до 2 таблети, 3 пати дневно	1 таблета, 3 пати дневно
Деца		
10 до 14 години (33 до 49 kg)	1 до 1½ таблета, 3 пати дневно	
6 до 10 години (23 до 32 kg)	1 таблета, 3 пати дневно	
3 до 6 години (16 до 22 kg)	½ до 1 таблета, 3 пати дневно	

При потешки инфекции, вообичаените дози може да се зголемат бидејќи пациентите добро го толерираат лекот Оспен и тој е практично нетоксичен. Лекот Оспен може да се администрира во дози од 25.000 до 100.000 IE на kg телесна тежина дневно, поделено во 3 до 4 дози. Максималната дневна доза изнесува 6.000.000 IE.

При третман на фарингитис и благи форми на некои други инфекции, лекот Оспен може да се администрира во две дози.

Стрептококните инфекции треба да се лекуваат 10 дена.

Превенција на инфекции:

Индикација	Дозирање
Ревматска треска	
Деца со телесна тежина помала од 30 kg	½ филм-обложена таблета Оспен од 1.000.000 IE, два пати дневно
*Бактериски ендокардитис поврзан со процедури во устата	
Возрасни и деца со телесна тежина поголема од 30 kg 1 час пред процедурата 6 часа по почетната доза	2 филм-обложени таблети Оспен 1.500.000 IE 1 филм-обложена таблета Оспен 1.500.000 IE
Деца со телесна тежина помала од 30 kg 1 час пред процедурата 6 часа по почетната доза	1 филм-обложени таблети Оспен 1.500.000 IE ½ филм-обложени таблети Оспен 1.500.000 IE

*За оваа индикација, лекот Оспен може да се употребува само кога не е можна употреба на амоксицилин.

При тешко оштетување на бубрезите (креатинин клиренс помал од 0,16 ml/s или 10 ml/min), интервалот помеѓу дозите треба да биде најмалку 8 часа.

4.3. Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција, на пеницилини или на некоја од помошните состојки.

Лекот Оспен не треба да се дава кај пациенти со нарушена гастроинтестинална апсорпција.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Кај пациентите со астма, како и кај оние кои во минатото имале реакции на преосетливост кон некои други лекови или кон други алергени, поголема е веројатноста да дојде до реакции на преосетливост. Метаболните заболувања, како што се хронична дијареа, целиакија или синдром на малапсорпција, може да предизвикаат клинички значајна редукција на апсорпцијата.

Можна е вкрстена преосетливост со цефалоспорини.



Важни информации за некои од помошните супстанции на лекот Оспен
Таблетите содржат лактоза. Пациентите со ретки херидитарни проблеми на галактозна интолеранција, Lapp лактаза дефицит или глукозно-галактозна малапсорбиција, не треба да го земаат овој лек.
Формалдехидот може да предизвика нарушувања во стомакот и дијареа.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

При нивна истовремена употреба, лекот Оспен може да ја намали ефикасноста на оралните контрацептиви.

Пробенецидот ја забавува екскрецијата на пеницилините.

Не се препорачува истовремена употреба на пеницилини и бактериостатски антибиотици (тетрациклини, хлорамфеникол), бидејќи може да се намали нивната ефикасност.

Метоклопрамидот може да ја редуцира апсорбијата на феноксиметилпеницилинот.

Кога феноксиметилпеницилинот се употребува истовремено со гуар гума (полисахарид од растително потекло кој се употребува во некои земји за третман на пациенти со дијабет заради забавување на апсорбијата на јаглено хидратите), може да се намали апсорбијата на феноксиметилпеницилин.

4.6 Употреба за време на бременост и на лактација

Не е утврдена штетност на лекот Оспен при негова употреба за време на бременоста. Според тоа, бремените жени може да го земаат.

Лекот Оспен поминува во мајчиното млеко во мали количини. Мајките кои дојат може да го земаат. Сепак новороденчињата може да станат преосетливи на овој лек.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Лекот Оспен нема влијание врз способноста за возење и за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои може да се јават за време на терапијата со феноксиметилпеницилин се класифицирани во следниве групи по редослед на честота на јавување:

- многу чести ($\geq 1/10$),
- чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$),
- ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$),
- многу ретки ($< 1/10.000$), непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја група, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Фреквенција на несакани дејства наведени по поединечни орган системи:

Гастроинтестинални нарушувања

- чести: дијареа, повраќање и гадење;
- многу чести: псевдомембранозен колитис.

Нарушувања на кожата и субкутаното ткиво

- ретки: осип, пруритус, црвенило и уртикарија.



Инфекции

- помалку чести: инфекции со резистентни микроби (*Clostridium difficile*), особено прекумерен раст на *Candida* во вагината.

Нарушувања на имунолошкиот систем

- многу ретки: анафилактична реакција и серумска болест.

Во случај да се јават тешки несакани дејства, особено псевдомембранозен колитис или тешка хиперсензитивна реакција, терапијата треба да се прекине.

4.9 Предозирање

Ингестијата на голема количина на пеницилини може да предизвика гадење, повраќање, дијареа и кристалурија, а при потешки случаи и зголемена ексцитабилност. Третманот е симптоматски.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Бета-лактамски антибиотици; пеницилини осетливи на бета-лактамаза; АТС код: J01CE10.

Механизам на дејство

Феноксиметилпеницилинот е бактерициден антибиотик кој дејствува, како и пеницилинот G, врз бактериите кога се во фаза на раст, а не кога се во латентна фаза. Скорешните студии покажаа дека пеницилините ја инхибираат крајната фаза од формирањето на клеточниот сид преку инхибиција на активноста на транспептидазите, ензими кои учествуваат во синтезата на пептидогликанот, важен составен дел на бактерискиот сид. На тој начин се создава несоодветен пептидогликан што резултира со деструкција на бактерискиот сид.

Антибактериска ефикасност

Феноксиметилпеницилинот е ефикасен против истите бактерии како и кристалниот пеницилин G. Дејствува врз бета-хемолитичните стрептококи од група A (*Streptococcus pyogenes*), B, C, G, F, врз алфа-хемолитичните стрептококи (*Streptococcus viridans*) и *Streptococcus pneumoniae*, анаеробните стрептококи, *Neisseria* spp. (гонококи, менингококи); бактеријата *Pasteurella multocida*, стафилококи (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* и други видови осетливи на пеницилин); спирохети *Treponema pallidum* и *Borrelia* spp., како и врз грам-позитивните бацили *Clostridium* spp., *Corynebacterium* spp., *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Propionibacterium* и *Lactobacillus* spp.

Табела: Споредба помеѓу MIC ($\mu\text{g/ml}$) на феноксиметилпеницилин и пеницилин G

Бактерија	Пеницилин G	Феноксиметилпеницилин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,01 ^a	0,03 ^a
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,01	0,03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,005	0,01
<i>Streptococcus viridans</i>	0,01	0,01
<i>Enterococcus faecalis</i>	2,0	4-8
<i>Staphylococcus aureus</i> : коагулаза-нег.	0,02	0,02



коагулаза-поз.	> 25	> 25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,02 ^b	0,02 ^b
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^c	0,01 ^b	0,03-0,1
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,03	0,06
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5-1	4-8
<i>Bacteroides fragilis</i>	32	32
<i>Escherichia coli</i>	100	128
<i>Proteus mirabilis</i>	4-8	32-64
<i>Salmonella</i> spp.	4-8	128
<i>Shigella</i> spp.	32-64	20

^a ретки пеницилин-резистентни изолати имаат MIC > 5 µg/ml;

^b многу изолати се резистентни;

^c MIC може да биде од 0,005 до 100.

Ентерококите, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* и *Bordetella pertussis*, се помалку осетливи на феноксиметилпеницилин отколку на пеницилин G. Феноксиметилпеницилинот не е ефикасен против ентеробактерии (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Providencia* spp., *Yersinia* spp., *Hafnia* spp.), *Brucella* spp., *Vibrio cholerae*, *Pseudomonas* spp., *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Rickettsia* spp. и *Bacteroides fragilis*.

Осетливоста на бактериите кон пеницилини се менува. Бета-хемолитичниот Стрептокок од група A е високо осетлив на минимални концентрации на феноксиметилпеницилин. Утврдено е дека само поединечни видови на пнеумококи, менингококи и гонококи се релативно или целосно отпорни на пеницилин. Стафилококите се главно резистентни, а исто така и анаеробите во оралната шуплина, најчесто во пределот околу забите.

Три механизми се значајни за развој на бактериска резистенција кон пеницилини:

- распаѓање на антибиотикот под дејство на β-лактамазите,
- неспособност на антибиотикот да се врзе за пеницилин-врзувачките протеини,
- низок афинитет на пеницилин-врзувачките протеини за врзување со пеницилин.

Најчеста и најважна причина за настанување на пеницилинска резистентност е распаѓањето под дејство на β-лактамазите. Кај грам-негативните бактерии, β-лактамазите се задржуваат во периплазматскиот простор. Способноста за лачење на β-лактамаза најчесто е овозможена од плазмидите кои може да минуваат од една бактерија на друга и на тој начин да ја пренесуваат резистентноста. Антибиотикот мора да биде способен да минува низ бактерискиот сид кој се состои од липиди, протеини и полисахариди. Порите (каналите) во бактерискиот сид му овозможуваат на антибиотикот да навлезе во клетката. Во случај да се промени структурата на овие канали, што се случува при мутација, антибиотикот неможе да навлезе во бактеријата. Во последните години, утврдено е дека терапијата на стрептококна ангина со пеницилин е бактериолошки неефикасна кај 10 до 35% од случаите, додека клиничкиот ефект е многу добар.

Кај грам-позитивните бактерии, пост-антибиотскиот ефект на пеницилините се манифестира за 1 до 3 часа во просек, при концентрации 5 пати повисоки од минималната инхибиторна концентрација (MIC). Кај грам-негативните бактерии, потребни се повисоки концентрации од антибиотикот.

За време на испитувањата на животни, не беше утврдено тератогено дејство. Феноксиметил пеницилинот е еден од ретките антибиотици кои може да се употребуваат за терапија кај бремени жени.

5.2 Фармакокинетика

На пазарот, лекот Оспен - бензатинска сол на феноксиметилпеницилин, е достапен само за орална употреба и тоа во облик на таблети и орална суспензија.



Апсорбција

По орална администрација, пеницилините се апсорбираат во дуоденумот и во горниот дел од јејунумот. Само мали количини од лекот се апсорбираат во желудникот и дебелото црево. Степенот на апсорбција зависи од повеќе фактори меѓу кои и од видот на пеницилинот, начинот на подготовката, pH во желудникот и цревата и присуството на храна. Природните пеницилини се хидролизираат во присуство на киселини. За разлика од другите пеницилини, феноксиметилпеницилинот е отпорен на хидролизата катализирана од киселини; стабилен е при ниска pH и по орален внес се апсорбира во повисок степен во споредба со другите пеницилини. Максималните концентрации во серумот по администрација на феноксиметил пеницилин во облик на сол се нешто повисоки и се постигнуваат побрзо отколку во облик на слободна киселина.

Феноксиметилпеницилинот во облик на бензатинска сол побрзо се апсорбира отколку феноксиметилпеницилинот во облик на слободна киселина. Предноста на феноксиметил пеницилинот во облик на бензатинска сол е таа да оралната суспензија има многу пријатен вкус кој децата добро го поднесуваат. Дозата од 250 mg создава максимални концентрации во серумот од 0,1 до 2,5 mg/l за време од 30 до 60 минути. Максималните концентрации во серумот по орална доза од 500 mg се 3 до 5 mg/l по 30 до 60 минути. По орална доза од 1.000 mg, максималната концентрација во серумот изнесува 15 mg/l и исто така се постигнува по 30 до 60 минути. Без разлика на дозата (250 mg, 500 mg или 1.000 mg), концентрацијата е ниска по 6 часа и не може да се утврди.

Во споредба со феноксиметилпеницилин, присуството на храна во гастроинтестиналниот тракт предизвикува пониски пик концентрации во серумот кои се постигнуваат покасно со феноксиметилпеницилин во облик на бензатинска сол. Сепак, вкупната количина на апсорбираните лек останува непроменета.

Кај пациентите со хронична дијареа, целиакија и синдром на малапсорбција, апсорбцијата може да се намали за половина.

Истовремената употреба со метоклопрамид може да ја намали апсорбцијата на феноксиметил пеницилин бидејќи е забрзано празнењето на желудникот и како резултат на тоа е намалена апсорбцијата.

Гуар гумата, полисахарид кој се зголемува во гастроинтестиналниот тракт, ја забавува и намалува апсорбцијата на феноксиметилпеницилин.

Истиот клинички и бактериолошки ефект во третманот на стрептококна ангина беше утврден со доза од 500 mg два пати дневно како и кога дозата е администрирана 3 и 4 пати дневно. За време на компаративните студии беше утврдено дека времетраењето на третманот не смее да се намали од 10 на 5 дена поради можноста за релапс. При стрептококни инфекции, овој лек треба да се зема 10 дена.

При ренална инсуфициенција нема потреба од промена на дозата на феноксиметилпеницилин освен кога креатинин клиренсот е помал од 0,16 ml/s или 10 ml/min.

Дистрибуција

80% од феноксиметилпеницилин се врзува за серумските протеини.

Дистрибуцијата на феноксиметилпеницилинот е слична со онаа на бензилпеницилинот кој пенетрира добро и при различни концентрации во телесните ткива и течности. Феноксиметил пеницилинот се наоѓа во плевралните, перикардијалните, перитонеалните и синовијалните течности. Кога нема воспаление, во занемарливи количини може да се најде во аваскуларните регии, пурулентните места, во окоото и централниот нервен систем. Се смета дека одлично пенетрира во воспалените ткива и затоа го има во високи концентрации во нив, на пример во централниот нервен систем при менингитис.

Во скоро немерливи концентрации може да се најде во плунката.

Во доза од 625 mg, серумските концентрации во перикардијалната течност се надминуваат за 2 часа.



Фармакокинетските студии покажаа дека со администрација на орални дози од 650 mg феноксиметилпеницилин во различни временски интервали кај пациенти пред тонзилектомија, во просек 31% од активната супстанција се наоѓа во серумот. Во кожата на пациентите со еризепел, MIC за стрептококи се надминува во првите 4 часа. Во случај да е афектирана венската циркулација, концентрацијата на лекот побавно се намалува.

Феноксиметилпеницилинот ја минува плаценталната бариера и навлегува во циркулацијата на фетусот. Во мали количини се елиминира во мајчиното млеко.

Метаболизам

35-70% од феноксиметилпеницилинот се метаболизира по пат на хидролиза на β -лактамскиот прстен до пеницилоинска киселина која е микробиолошки неактивна.

Елиминација

Во првите 6 часа, 20 до 40% од феноксиметилпеницилинот се елиминира непроменет во урината по пат на тубуларна секреција. Многу мали количини се елиминираат во жолчката и 32% во фецесот.

Мали количини се елиминираат во млекото на мајките доилки. Односот млеко/серум на лекот изнесува од 0 до 0,2.

Дијареа или кандидијаза ретко беа забележани кај новороденчињата.

Полу-животот е 30 до 40 минути. При креатинин клиренс од 0,83 до 1,66 ml/s (50 до 100 ml/min), полу-животот е 40 до 80 минути; при креатинин клиренс од 0,33 до 0,83 ml/s (20 до 50 ml/min) е 80 до 150 минути; при креатинин клиренс под 0,33 ml/s (20 ml/min) е повеќе од 150 минути. Кај ануричен пациент со неафектирана функција на црниот дроб, полу-животот е 7 до 20 часа, а 16 до 31 час ако функцијата на црниот дроб е афектирана. Реналниот клиренс на феноксиметилпеницилинот е побавен кај децата и постарите.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Неклиничките податоци не покажаа посебна опасност кај луѓето врз основа на конвенционалните студии за фармаколошка безбедност, како и оние за токсичност при повторена доза, генотоксичност, карциноген потенцијал и репродуктивна токсичност.

Студиите кај глувци, стаорци и зајаци со високи дози на феноксиметилпеницилин не покажаа знаци на токсични ефекти врз репродукцијата или видливи тератогени ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат
вкус на кокос
колоидна безводна силика
формалин казеин
повидон
магнезиум стеарат

Филмска обвивка:

хипромелоза
титаниум диоксид
талк

6.2 Инкомпатибилности



Не е апликабилно.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Пакување

Блистер пакување (Al фолија/PVC фолија): 30 филм-обложени таблети (3 блистер пакувања по 10 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ Перо Наков бр.33 Скопје, Република Македонија.

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

09.01.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2015

