ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АБИКЛАВ®

(ABYCLAV®)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить амоксициліну тригідрат у кількості, яка еквівалентна 500 мг амоксициліну, та клавуланат калію у кількості, яка еквівалентна 125 мг клавуланової кислоти або амоксициліну тригідрат у кількості, яка еквівалентна 875 мг амоксициліну, та клавуланат калію у кількості, яка еквівалентна 125 мг клавуланової кислоти;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, опадрай білий (06В58855).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 500/125 мг: білі, овальні, вкриті оболонкою таблетки, з одного боку мають тиснення «А», з іншого – «64»;

таблетки по 875/125 мг: білі, капсулоподібної форми, вкриті оболонкою таблетки, з одного боку мають тиснення «А», з іншого – «6» та «5» та риску між ними.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01C R02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Амоксицилін – напівсинтетичний антибіотик з широким спектром антибактеріальної активності проти багатьох грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Амоксицилін чутливий до β-лактамази та розпадається під її впливом, тому спектр активності амоксициліну не включає мікроорганізми, що синтезують цей фермент. Клавуланова кислота має β-лактамну структуру,

подібну до пеніцилінів, та інактивує β-лактамазні ферменти, які продукують резистентні до пеніцилінів та цефалоспоринів мікроорганізми. Зокрема, клавуланова кислота має виражену активність щодо важливих з клінічної точки зору плазмідних β-лактамаз, які часто відповідальні за виникнення перехресної резистентності до антибіотиків. Наявність клавуланової кислоти у складі препарату захищає амоксицилін від розпаду внаслідок дії β-лактамаз та розширює спектр антибактеріальної дії амоксициліну, включаючи до нього багато мікроорганізмів, резистентних до амоксициліну та до інших пеніцилінів та цефалоспоринів.

Мікроорганізми, зазначені нижче, класифіковані відповідно до чутливості до амоксициліну/клавуланату *in vitro*.

Чутливі мікроорганізми

Грампозитивні аероби: *Bacillus anthracis, Enterococcus faecalis, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroids, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus viridans* інші β-гемолітичні види *Streptococcus, Staphylococcus aureus* (метицилінчутливі штами), *Staphylococcus saprophyticus (*метицилінчутливі штами), коагулазонегативні стафілококи (метицилінчутливі штами).

Грамнегативні аероби: *Bordetella pertussis, Haemophilus influenza, Haemophilus parainfluenzae, Helicobacter pylori, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella multocida, Vibrio cholera*.

Інші: *Borrelia burgdorferi, Leptospirosa ictterohaemorrhagiae, Treponema pallidum.*

Грампозитивні анаероби: види *Clostridium, Peptococcus niger, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus micros,* види *Peptostreptococcus.*

Грамнегативні анаероби: види *Bacteroides* (включаючи *Bacteroides fragilis*), види *Capnocytophaga, Eikenella corrodens,* види *Fusobacterium,* види *Porphyromonas,* види *Prevotella.*

Штами з можливою набутою резистентністю

Грамнегативні аероби: *Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klesiella pneumonia,* види *Klebsiella, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris,* види *Proteus, види Salmonella,* види *Shigella*.

Грампозитивні аероби: види *Corynebacterium, Enterococcus faecium.*

Нечутливі мікроорганізми

Грамнегативні аероби: види *Acinetobacter,Citrobacter freundii,* види *Enterobacter, Hafnia alvei, Legionella pneumophila, Morganella morganii,* види *Providencia,* види *Pseudomonas,* види *Serratia, Stenotrophomas maltophilia, Yesinia enterolitica.*

Інші: *Chlamydia pneumonia, Chlamydia psittaci,* види *Chlamydia, Coxiella burnetti,* види *Mycoplasma.*

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні параметри двох компонентів препарату тісно сполучені. Пік концентрації у сироватці крові обох компонентів досягається приблизно через 1 годину після перорального прийому препарату. Оптимальний рівень абсорбції досягається, якщо приймати препарат на початку прийому їжі.

Подвоєння дози Абиклаву збільшує рівень препарату в сироватці крові приблизно удвічі.

Обидва компоненти препарату, як клавуланат так і амоксицилін, мають низький рівень зв’язування з білками сироватки крові, приблизно 70 % з них залишаються у сироватці крові у незв’язаному стані.

Клінічні характеристики.

Показання.

Таблетки 500 мг/125 мг, вкриті плівковою оболонкою

Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як:

– гострий бактеріальний синусит;

– гострий середній отит;

– підтверджене загострення хронічного бронхіту;

– негоспітальна пневмонія;

– цистити;

– пієлонефрити;

– інфекції шкіри та м’яких тканин, у т. ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом;

– інфекції кісток та суглобів, у т. ч. остеомієліти.

Таблетки 875 мг/125 мг, вкриті плівковою оболонкою

Лікування бактеріальних інфекцій у дорослих та дітей, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як:

– гострий бактеріальний синусит;

– гострий середній отит;

– підтверджене загострення хронічного бронхіту;

– негоспітальна пневмонія;

– цистити;

– пієлонефрити;

– інфекції шкіри та м’яких тканин, у т. ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом;

– інфекції кісток та суглобів, у т. ч. остеомієліти.

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до активних речовин, до будь-якого препарату з групи пеніцилінів або до будь-якої допоміжної речовини.

– Тяжка реакція підвищеної чутливості негайного типу (наприклад анафілаксія) в анамнезі на інший β-лактамний препарат (наприклад цефалоспорин, карбапенем або монобактам).

– Жовтяниця/порушення функції печінки внаслідок прийому амоксициліну та клавуланової кислоти в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пробенецид. Одночасне застосування пробенециду не рекомендовано. Пробенецид знижує ниркову канальцеву секрецію амоксициліну. Одночасне його застосування з Абиклавом може призвести до підвищених рівнів амоксициліну в крові протягом тривалого часу, проте не впливає на рівні клавуланової кислоти.

Алопуринол. Одночасний прийом алопуринолу під час лікування амоксициліном може підвищувати вірогідність виникнення шкірних алергічних реакцій. Даних щодо одночасного застосування препарату та алопуринолу немає.

Як і інші антибіотики, препарат може впливати на флору кишечнику, що призведе до зменшення реабсорбції естрогенів та зменшення ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів.

Метотрексат. Пеніциліни можуть зменшувати екскрецію метотрексату, що може призвести до потенційного підвищення токсичності.

Пробенецид. Супутнє застосування пробенециду не рекомендується. Пробенецид зменшує ниркову канальцеву секрецію амоксициліну. Супутнє застосування пробенециду може призвести до підвищення та тривалого збереження рівня амоксициліну в крові.

Існують окремі дані про збільшення рівня міжнародного нормалізованого співвідношення (МНВ) у пацієнтів, які лікуються аценокумаролом або варфарином та приймають амоксицилін. Якщо таке застосування необхідне, слід ретельно контролювати протромбіновий час або рівень міжнародного нормалізованого співвідношення з додаванням або припиненням лікування Абиклавом.

У хворих, які лікуються мікофенолатом мофетілом, після початку застосування перорального амоксициліну з клавулановою кислотою може зменшитися предозова концентрація активного метаболіту мікофенольної кислоти приблизно на 50 %. Ця зміна предозового рівня може не точно відповідати зміні загальної експозиції мікофенольної кислоти.

Пеніциліни можуть зменшувати виведення метотрексату, що може спричинити зростання токсичності останнього.

Особливості застосування.

Перед початком лікування препаратом слід ретельно перевірити наявність в анамнезі реакцій підвищеної чутливості до пеніцилінів, цефалоспоринів або інших бета-лактамних препаратів.

Серйозні, а часом навіть летальні випадки гіперчутливості (включаючи анафілактоїдні та тяжкі шкірні побічні реакції) спостерігаються у пацієнтів під час терапії пеніциліном. Реакції гіперчутливості також можуть прогресувати до синдрому Куніса – серйозної алергічної реакції, яка може призвести до інфаркту міокарда (див. розділ «Побічні реакції»). Такі реакції більш вірогідні у хворих з підвищеною чутливістю до пеніциліну в анамнезі та пацієнтів з атопічними захворюваннями. У разі виникнення алергічних реакцій слід припинити терапію Абиклавом і розпочати альтернативну терапію.

Повідомлялося про випадки виникнення синдрому медикаментозного ентероколіту (drug-induced enterocolitis syndrome – DIES) переважно у дітей, які отримували амоксицилін/клавуланову кислоту (див. розділ «Побічні реакції»). Синдром медикаментозного ентероколіту – алергічна реакція з основним симптомом – тривале блювання (через 1-4 години після прийому лікарського засобу) за відсутності алергічних шкірних або респіраторних симптомів. Додаткові симптоми можуть включати біль у животі, діарею, гіпотензію або лейкоцитоз з нейтрофілією. Зафіксовані серйозні випадки, включаючи прогресування до шоку.

У разі, якщо доведено, що інфекція зумовлена мікроорганізмами, чутливими до амоксициліну, необхідно зважити можливість переходу з комбінації амоксицилін/кислота клавуланова на амоксицилін відповідно до офіційних рекомендацій.

Препарат не слід застосовувати у разі високого ризику того, що патогени є резистентиними до β-лактамів, і не застосовується для лікування пневмонії, спричиненої пеніцилінрезистентними штамами *S.pneumoniae.*

У пацієнтів з порушенням функції нирок та у пацієнтів, які приймають високі дози препарату, можливе виникнення судом (див. розділ «Побічні реакції»).

Абиклав® не слід призначати при підозрі на інфекційний мононуклеоз, оскільки при застосуванні амоксициліну при цій патології спостерігалися випадки кореподібного висипання.

Одночасний прийом алопуринолу під час лікування амоксициліном підвищує імовірність виникнення алергічних реакцій з боку шкіри.

Тривале застосування препарату іноді може спричиняти надмірне зростання нечутливої до нього мікрофлори.

Розвиток мультиформної еритеми, асоційованої з пустулами на початку лікування, може бути симптомом гострого генералізованого екзантематозного пустульозу. У такому разі необхідно припинити лікування і в подальшому протипоказане застосування амоксициліну.

Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам з ознаками порушення функції печінки. Побічні реакції з боку печінки виникали головним чином у чоловіків та пацієнтів літнього віку та були пов’язані з тривалим лікуванням. У дітей про такі явища повідомлялося дуже рідко. В усіх групах пацієнтів симптоми та ознаки зазвичай виникали під час або одразу після лікування, але у деяких випадках вони з’являлися через кілька місяців після припинення лікування. Загалом ці явища були зворотними. Побічні реакції з боку печінки можуть бути тяжкими та дуже рідко мати летальний наслідок. Вони завжди виникали у пацієнтів з тяжкими

супутніми захворюваннями або при супутньому застосуванні лікарських засобів, відомих потенційним негативним впливом на печінку.

При застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів повідомлялося про виникнення антибіотикоасоційованого коліту, що може варіювати від легкого ступеня до такого, що загрожує життю. Тому важливо мати це на увазі у разі виникнення у пацієнтів діареї під час або після застосування антибіотика. У разі виникнення антибіотикоасоційованого коліту лікування Абиклавом слід негайно припинити, звернутися до лікаря та розпочати відповідне лікування. Застосування протиперистальтичних препаратів у такому разі протипоказано.

При тривалій терапії рекомендується періодична оцінка функцій систем органів, у тому числі функції нирок, печінки та кровотворення.

Рідко у пацієнтів, які приймають Абиклав® і пероральні антикоагулянти, може спостерігатися подовження протромбінового часу (підвищення рівня МНВ). При одночасному прийомі антикоагулянтів необхідний відповідний контроль лабораторних показників. Може знадобитися корекція дози пероральних антикоагулянтів для підтримки необхідного рівня коагуляції.

У пацієнтів з порушенням функції нирок необхідно коригувати дозу відповідно до ступеня ниркової недостатності.

У пацієнтів зі зниженою екскрецією сечі дуже рідко може спостерігатися кристалурія (включаючи гостре ураження нирок), головним чином при парентеральному введенні препарату. Тому для зменшення ризику виникнення кристалурії рекомендується під час лікування високими дозами амоксициліну підтримувати баланс між випитою рідиною та виведеною сечею. У пацієнтів з катетеризацією сечового міхура слід регулярно перевіряти прохідність катетерів (див. розділ «Побічні реакції» та «Передозування»).

При лікуванні амоксициліном для визначення рівня глюкози в сечі слід використовувати ферментативні реакції з глюкозооксидазою, оскільки інші методи можуть давати хибнопозитивні результати.

Присутність клавуланової кислоти у препараті може спричиняти неспецифічне зв’язування IgG і альбуміну на мембранах еритроцитів, внаслідок чого можливий хибнопозитивний результат при проведенні тесту Кумбса.

Є повідомлення про хибнопозитивні результати тестів на наявність *Aspergillus* у пацієнтів, які отримували амоксицилін/клавуланову кислоту (при застосуванні Bio-Rad Laboratories Platelis Aspergillus EIA тесту). Повідомлялося про перехресні реакції з полісахаридами та поліфуранозами *non-Aspergillus* при проведенні імуноферментного аналізу з використанням Platelia Aspergillus виробництва Bio-Rad Laboratories. Тому такі позитивні результати у пацієнтів, які лікуються амоксициліном/клавулановою кислотою, слід інтерпретувати з обережністю та підтверджувати іншими діагностичними методами.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У ході одного дослідження з участю жінок з передчасним розривом оболонок плода повідомлялося, що профілактичне застосування комбінації амоксициліну та клавуланової кислоти може бути пов’язане з підвищенням ризику некротизуючого ентероколіту у новонароджених. Як і для інших лікарських засобів, слід уникати

застосування препарату у період вагітності, особливо у I триместрі, крім випадків, коли користь від застосування препарату переважає потенційний ризик.

Обидва активні компоненти препарату екскретуються у грудне молоко (немає інформації щодо впливу клавуланової кислоти на дітей, яких годують груддю). Відповідно, у дітей, яких годують груддю, можлива поява діареї та грибкової інфекції слизових оболонок, тому годування груддю слід припинити.

Препарат у період годування груддю можна застосовувати лише тоді, коли, на думку лікаря, користь від застосування буде переважати ризик.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень з вивчення здатності препарату впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводились. Однак можуть виникнути побічні реакції (наприклад, алергічні реакції, запаморочення, судоми, які можуть вплинути на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Препарат слід застосовувати згідно з офіційними рекомендаціями щодо антибіотикотерапії та даними місцевої чутливості до антибіотика. Чутливість до амоксициліну/клавуланату відрізняється у різних регіонах та може змінюватися з часом. У разі наявності слід звернутися до даних щодо місцевої чутливості та при необхідності провести мікробіологічне визначення та тест на чутливість.

Діапазон пропонованих доз залежить від очікуваних патогенів та їх чутливості до антибактеріальних препаратів, тяжкості захворювання та локалізації інфекції, віку, маси тіла та функції нирок пацієнта.

Для дорослих та дітей з масою тіла ≥ 40 кг добова доза становить 1750 мг амоксициліну/250 мг клавуланової кислоти, добову дозу розподіляють на 2 прийоми.

Для дітей з масою тіла < 40 кг максимальна добова доза становить 1000-2800 мг амоксициліну/143-400 мг клавуланової кислоти при призначенні, як зазначено нижче.

Якщо для лікування потрібно призначати більші дози амоксициліну, слід застосовувати інші форми препарату, щоб уникнути призначення зайвих високих доз клавуланової кислоти.

Тривалість лікування визначають за клінічною відповіддю пацієнта на лікування. Деякі інфекції (наприклад остеомієліт) потребують тривалішого лікування.

Для оптимальної абсорбції та зменшення можливих побічних ефектів з боку травного тракту препарат слід приймати на початку прийому їжі.

Тривалість лікування визначають індивідуально. Лікування не слід продовжувати більше 14 діб без оцінки стану хворого.

Лікування можна почати з парентерального введення, а потім продовжити пероральне застосування.

Таблетку слід ковтати цілою, не розжовуючи.

Таблетки по 500 мг/125 мг

Для дорослих та дітей з масою тіла ≥ 40 кг добова доза становить 1500 мг амоксициліну/375 мг клавуланової кислоти (3 таблетки), при призначенні, як зазначено нижче.

Для дітей віком від 6 років з масою тіла від 25 до 40 кг максимальна добова доза становить 2400 мг амоксициліну/600 мг клавуланової кислоти (4 таблеток), при призначенні, як зазначено нижче.

Якщо для лікування потрібно призначати більші дози амоксициліну, слід застосовувати інші форми препарату, щоб уникнути призначення зайвих високих доз клавуланової кислоти.

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг: 1 таблетка Абиклаву 500 мг/125 мг 3 рази на добу.

Діти віком від 6 років з масою тіла від 25 до 40 кг: доза від 20 мг/5 мг/кг маси тіла/добу до 60 мг/15 мг/кг маси тіла/добу, розподілена на 3 прийоми.

Оскільки таблетку не можна ділити, дітям, маса тіла яких менше 25 кг, цю форму препарату не слід призначати.

Хворі літнього віку

Корекція дози пацієнтам літнього віку не потрібна. При необхідності дозу коригують залежно від функції нирок.

Дозування при порушенні функції нирок

Дозування базується на розрахунку максимального рівня амоксициліну. Немає необхідності змінювати дозу пацієнту при кліренсі креатиніну > 30 мл/хв.

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг

Кліренс креатиніну 10-30 мл/хв	500 мг/125 мг 2 рази на добу
Кліренс креатиніну < 10 мл/хв	500 мг/125 мг 1 раз на добу
Гемодіаліз	500 мг/125 мг кожні 24 години плюс 500 мг/125 мг під час діалізу (оскільки концентрація амоксициліну та клавуланової кислоти в плазмі крові знижується)

Діти віком від 6 років з масою тіла від 25 до 40 кг

Оскільки таблетку не можна ділити, дітям віком від 6 років з масою тіла від 25 до 40 кг, кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв або дітям, які знаходяться на гемодіалізі, цю форму Абиклаву не слід призначати.

Дозування при порушенні функції печінки.

Застосовувати обережно; необхідно регулярно контролювати функцію печінки.

Таблетки по 875 мг/125 мг

Діти з масою тіла < 40 кг

Доза від 25 мг/3,6 мг/кг маси тіла/добу до 45 мг/6,4 мг/кг маси тіла/добу, розподілена на 2 прийоми.

Хворі літнього віку

Корекція дози пацієнтам літнього віку не потрібна. При необхідності дозу коригують залежно від функції нирок.

Дозування при порушенні функції печінки.

Застосовують з обережністю, необхідно контролювати функцію печінки через регулярні проміжки часу. Даних для рекомендацій стосовно дозування недостатньо.

Дозування при порушенні функції нирок

Абиклав® 875/125 мг призначають лише для лікування хворих з кліренсом креатиніну більше 30 мл/хв. При нирковій недостатності з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв Абиклав® 875/125 мг не застосовують.

Діти.

Абиклав® 500 мг/125 мг застосовують дітям віком від 6 років із масою тіла не менше 25 кг.

Абиклав® 875/125 мг не рекомендується для лікування дітей віком до 12 років.

Передозування.

Передозування може супроводжуватися симптомами з боку травного тракту та розладом водно-електролітного балансу. Ці явища лікують симптоматично, приділяючи увагу корекції водно-електролітного балансу. Повідомлялося про випадки кристалурії, що в окремих випадках можуть спричиняти ниркову недостатність. Препарат може бути видалений з кровотоку методом гемодіалізу.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок, надмірне збільшення нечутливих мікроорганізмів.

З боку системи крові: оборотна лейкопенія (включаючи нейтропенію) та тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія, збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу.

З боку серця: синдром Куніса.

З боку імунної системи: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, оборотна гіперактивність, асептичний менінгіт і судоми. Судоми можуть виникати у пацієнтів з порушеною функцією нирок або у тих, хто отримує високі дози препарату.

З боку травного тракту: діарея, нудота, блювання, порушення травлення, антибіотикоасоційований коліт (включаючи псевдомембранозний коліт та геморагічний коліт), чорний «волосатий» язик, синдром медикаментозного ентероколіту (drug-induced enterocolitis syndrome – DIES), гострий панкреатит. Нудота частіше асоціюється з високими дозами препарату. Вищезазначені симптоми з боку травного тракту можуть бути зменшені при прийомі препарату на початку прийому їжі.

З боку гепатобіліарної системи: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ відзначалось у хворих, які лікувались антибіотиками групи β-лактамів, однак клінічне значення цього не встановлено; гепатити та холестатична жовтяниця. Ці явища виникали при застосуванні інших пеніцилінів та цефалоспоринів.

Гепатити виникали, головним чином, у чоловіків і хворих літнього віку, і їх виникнення може бути пов’язано з тривалим лікуванням препаратом.

У дітей такі явища виникали дуже рідко.

Ознаки та симптоми захворювання виникають під час або одразу після лікування, але у деяких випадках можуть виникати через декілька тижнів після закінчення лікування. Ці явища зазвичай мають оборотний характер. Надзвичайно рідко (рідше ніж 1 повідомлення на приблизно 4 млн. призначень) мають місце летальні випадки, які завжди трапляються у пацієнтів з тяжким основним захворюванням або у пацієнтів, які одночасно лікуються препаратами, що мають негативний вплив на печінку.

З боку шкіри та підшкірної тканини: шкірні висипання, свербіж та кропив’янка, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, хвороба лінійного імуноглобуліну А (IgA).

У разі появи будь-якого алергічного дерматиту лікування слід припинити.

З боку сечовидільної системи: інтерстиціальний нефрит, кристалурія (включаючи гостре ураження нирок).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

Таблетки по 500/125 мг: по 5 таблеток у блістері, по 4 блістери у пачці з картону.

Таблетки по 875/125 мг: по 5 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ауробіндо Фарма Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Юніт XII, Сарвей № 314, Бачупаллі, Бачупаллі Мандал Медчал Малкаджирі Дістрікт, Хайдарабад, 500090 Індія.