

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АМОКСИКЛАВ®

(АМОКСИКЛАВ®)

Склад:

діючі речовини: амоксицилін, кислота клавуланова;

1 флакон містить 500 мг (або 1000 мг) амоксициліну у формі натрієвої солі та 100 мг (або 200 мг) кислоти клавуланової у формі калієвої солі.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий до світло-жовтого порошок.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики, пеніциліни. Комбінації пеніцилінів з інгібіторами бета-лактамази. Код АТХ J01C R02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Амоксицилін являє собою напівсинтетичний пеніцилін (бета-лактамний антибіотик), який інгібує один або кілька ферментів, часто іменованих пеніцилінзв'язуючими білками (ПЗБ) у процесі біосинтетичного метаболізму бактеріального пептидоглікану, що є невід'ємним структурним компонентом клітинної стінки бактерій. Інгібування синтезу пептидоглікану призводить до послаблення клітинної стінки, наслідком чого є лізис і загибель клітин.

Амоксицилін чутливий до розщеплення бета-лактамазами, що продукуються резистентними бактеріями, отже, спектр активності амоксициліну як монотерапії не включає організми, які продукують ці ферменти.

Кислота клавуланова є бета-лактамом, структурно спорідненим із пеніцилінами. Вона

деактивує деякі ферменти бета-лактамази, тим самим запобігаючи інактивації амоксициліну. Кислота клавуланова у вигляді монотерапії не чинить клінічно корисного антибактеріального ефекту.

Співвідношення ФК/ФД. Час, що перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію ($T > MIC$), вважається основним фактором, який визначає ефективність амоксициліну.

Механізми резистентності.

Існують два механізми резистентності до амоксициліну/кислоти клавуланової:

- інактивація бактеріальними бета-лактамазами, які самі по собі не інгібуються кислотою клавулановою, включаючи клас В, С і D;
- перетворення ПЗБ, що зменшує афінність антибактеріального препарату до мішені.

Непроникність бактерій або механізм ефлюксного насоса може викликати резистентність бактерій або сприяти їй, зокрема у грамнегативних бактерій.

Граничні значення.

Граничні значення МІК для амоксициліну/кислоти клавуланової, встановлені Європейським комітетом з випробування антимікробної чутливості (EUCAST)

Мікроорганізми	Граничні значення чутливості (мкг/мл)		
	Чутливі	Помірно чутливі	Резистентні
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤2	-	>2
Коагулазонегативні стафілококи ²	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	>2
Ентеробактерії ^{1,4}	-	-	> 8
Грамнегативні анаеробні бактерії ¹	≤4	8	> 8
Грамположитивні анаеробні бактерії ¹	≤4	8	> 8
Граничні значення, що не стосуються окремих видів ¹	≤2	4-8	> 8

¹ Повідомлені значення для концентрацій амоксициліну. З метою випробування чутливості концентрація кислоти клавуланової встановлена у значенні 2 мг/л.

² Повідомлені значення для концентрацій оксациліну.

³ Граничні значення, наведені в таблиці, розраховані за граничними значеннями для ампіциліну.

⁴ Граничне значення резистентності $R > 8$ мг/л означає, що всі штами з механізмами резистентності заявлені як резистентні.

⁵ Граничні значення, наведені в таблиці, розраховані за граничними значеннями для бензилпеніциліну.

Розповсюдженість резистентності може змінюватися географічно і з часом для окремих видів, тому бажано мати місцеву інформацію щодо чутливості, особливо при

лікуванні тяжких інфекцій. Може виникнути потреба в експертному висновку, якщо місцева розповсюдженість резистентності є такою, що користь препарату, принаймні при деяких типах інфекцій, викликає сумніви.

Зазвичай чутливі види
Грампозитивні аероби: <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (чутливий до метициліну) [£] , <i>Coagulase-negative staphylococci</i> (чутливі до метициліну), <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ , <i>Streptococcus pyogenes</i> та інші бета-гемолітичні стрептококи, група <i>Streptococcus viridans</i> .
Грамнегативні аероби: <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Capnocytophaga</i> spp., <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> ² , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> [§] , <i>Pasteurella multocida</i> .
Анаероби: <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Prevotella</i> spp.
Види, для яких набуття резистентності може бути проблемою
Грампозитивні аероби: <i>Enterococcus faecium</i> [§] .
Грамнегативні аероби: <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> .
Природно резистентні мікроорганізми
Грамнегативні аероби: <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Providencia</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .
Інші мікроорганізми: <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila psittaci</i> , <i>Coxiella burnetti</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .
[§] Природна помірна чутливість за відсутності набутого механізму резистентності.
[£] Всі стафілококи, резистентні до метициліну, є резистентними до амоксициліну/кислоти клавуланової.
[§] Всі штами, резистентні до амоксициліну, які не опосередковані бета-лактамазами, резистентні до амоксициліну/кислоти клавуланової.
¹ Ця лікарська форма амоксициліну/кислоти клавуланової може бути непридатною для лікування <i>Streptococcus pneumoniae</i> , який резистентний до пеніциліну (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).
² Штами зі зниженою чутливістю були зареєстровані у деяких країнах ЄС із частотою вище 10 %.

Фармакокінетика.

Дані фармакокінетичних досліджень наведені у таблицях нижче.

Амоксицилін:

		Усереднені фармакокінетичні параметри			
Доза препарату амоксицилін/кислота клавуланова	Доза амоксициліну, мг	Середня пікова концентрація у плазмі крові, мкг/мл	T _½ , год	AUC, год×мг/л	Виведення із сечею 0-6 год, %
500 мг/100 мг	500	32,2	1,07	25,5	66,5
1000 мг/200 мг	1000	105,4	0,9	76,3	77,4

Кислота клавуланова:

	Усереднені фармакокінетичні параметри
--	---------------------------------------

Доза препарату амоксцилін/ кислота клаву- ланова	Доза кислоти клавуланової, мг	Середня пікова концентрація у плазмі крові, мкг/мл	$T_{1/2}$, год	AUC, год×мг/л	Виведення із сечею 0-6 год, %
500 мг/100 мг	100	10,5	1,12	9,2	46,0
1000 мг/200 мг	200	28,5	0,9	27,9	63,8

Розподіл. Близько 25 % загального об'єму кислоти клавуланової та 18 % загального амоксициліну у плазмі зв'язуються з білками. Уявний об'єм розподілу становить близько 0,3–0,4 л/кг для амоксициліну і близько 0,2 л/кг для кислоти клавуланової.

Після внутрішньовенного введення амоксицилін і кислота клавуланова були виявлені у жовчному міхурі, черевній тканині, шкірі, жировій тканині, м'язовій тканині, синовіальній та перитонеальній рідині, жовчі і гної. Амоксицилін не розподіляється достатньою мірою в спинномозковій рідині.

Дослідження на тваринах не виявили жодних доказів значної затримки речовин, похідних будь-якого компонента препарату, у тканинах організму. Амоксицилін, як і більшість пеніцилінів, може бути виявлений у грудному молоці. Незначна кількість кислоти клавуланової також може бути виявлена в грудному молоці (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Було виявлено, що як амоксицилін, так і кислота клавуланова проникають крізь плацентарний бар'єр (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Біотрансформація. Амоксицилін частково виводиться із сечею у вигляді неактивної пеніцилоїної кислоти у кількостях, еквівалентних 10–25 % початкової дози. Кислота клавуланова значною мірою метаболізується в організмі людини і виводиться із сечею і фекаліями та у вигляді двоокису вуглецю у видихуваному повітрі.

Виведення. Основним шляхом виведення амоксициліну є нирки, тоді як кислота клавуланова виводиться як нирками, так і шляхом дії позаниркових механізмів.

У здорових добровольців середній період напіввиведення амоксициліну/кислоти клавуланової становить приблизно одну годину, а середній загальний кліренс – приблизно 25 л/годину. Різноманітні дослідження показали, що виділення із сечею становить 50–85 % для амоксициліну та 27–60 % для кислоти клавуланової протягом 24-годинного періоду. У випадку кислоти клавуланової найбільша кількість речовини виводиться протягом перших 2 годин після прийому.

Одночасне застосування пробенециду сповільнює виведення амоксициліну, але не затримує ниркової екскреції кислоти клавуланової (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вік. Період напіввиведення амоксициліну ідентичний у дітей віком від 3 місяців до 2 років, дітей старшого віку та дорослих. Для дітей (у тому числі недоношених немовлят) першого тижня життя частота прийому не повинна перевищувати 2 рази на добу через незрілість ниркового шляху виведення. Оскільки пацієнти літнього віку більш схильні

до зниження функції нирок, дозування слід підбирати з обережністю, рекомендується також контроль ниркової функції.

Порушення функції нирок. Загальний сироватковий кліренс амоксициліну/кислоти клавуланової пропорційно зменшується зі зниженням ниркової функції. Зниження кліренсу препарату більш виражене для амоксициліну, ніж для кислоти клавуланової, оскільки більша частка амоксициліну виводиться нирками. При нирковій недостатності дозування повинно запобігати надмірній кумуляції амоксициліну, у той же час зберігаючи достатні рівні кислоти клавуланової (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції печінки. Пацієнтам із печінковою недостатністю рекомендується обережно застосовувати препарат, регулярно контролюючи функцію печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

- тяжкі інфекції горла, носа та вуха (такі як мастоїдит, перитонзиллярні інфекції, епіглотит і синусит із супутніми тяжкими системними ознаками і симптомами);
- загострення хронічного бронхіту (після підтвердження діагнозу);
- негоспітальна пневмонія;
- цистит;
- пієлонефрит;
- інфекції шкіри та м'яких тканин, у т. ч. бактеріальні целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом;
- інфекції кісток і суглобів, у т. ч. остеомієліт;
- внутрішньочеревні інфекції;
- інфекції статевих органів у жінок.

Профілактика бактеріальних інфекцій при великих оперативних втручаннях у таких зонах:

- шлунково-кишковий тракт;
- органи малого таза;
- голова та шия;
- жовчні шляхи.

При призначенні антибактеріальних препаратів слід керуватися правилами їх належного застосування.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючих речовин, пеніциліну та до інших компонентів препарату.

Тяжка алергічна реакція негайного типу (наприклад, анафілаксія) на інший бета-лактамний антибіотик (наприклад, цефалоспорин, карбапенем або монобактам) в анамнезі.

Жовтяниця/порушення функції печінки в анамнезі, що було спричинено амоксициліном/кислотою клавулановою (див. розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антикоагулянти для перорального застосування. Антикоагулянти для перорального застосування та антибіотики пеніцилінового ряду широко застосовують у практиці при відсутності повідомлень про взаємодію. Однак описано випадки збільшення міжнародного коефіцієнта нормалізації у пацієнтів, які приймали аценокумарол або варфарин та яким був призначений курс лікування амоксициліном. Якщо необхідний одночасний прийом таких препаратів, слід ретельно контролювати протромбіновий індекс або міжнародний коефіцієнт нормалізації (INR) при додаванні або припиненні прийому амоксициліну. Крім того, може бути потрібна корекція дози антикоагулянтів для перорального застосування (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

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.

Мофетилу мікофенолат. У хворих, які лікуються мофетилу мікофенолатом, після початку застосування перорального амоксициліну з кислотою клавулановою може зменшитися предозова концентрація активного метаболіту мікофенолової кислоти приблизно на 50 %. Ця зміна предозового рівня може не повністю відповідати зміні загальної експозиції мікофенолової кислоти. Таким чином, зміна у дозуванні мофетилу мікофенолату зазвичай не потрібна, якщо немає клінічного підтвердження дисфункції трансплантата. Однак пильне спостереження необхідне під час сумісного застосування та впродовж деякого часу після антибіотикотерапії.

Особливості застосування.

Перед початком терапії Амоксиклавом® необхідно ретельно визначити наявність в анамнезі реакції гіперчутливості до пеніцилінів, цефалоспоринів або до інших бета-лактамних препаратів (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Повідомлялося про серйозні реакції підвищеної чутливості, що мали в окремих випадках

летальні наслідки (включаючи анафілактоїдні та тяжкі шкірні побічні реакції) у пацієнтів, які отримували лікування 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 atopічними захворюваннями. При появі алергічної реакції слід припинити застосування амоксициліну та розпочати відповідну альтернативну терапію.

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

Ця лікарська форма Амоксиклаву® непридатна для застосування за наявності високого ризику того, що вірогідні збудники захворювання мають резистентність до бета-лактамних препаратів, що не опосередкована бета-лактамазами, чутливими до інгібування кислотою клавулановою. Оскільки конкретних даних щодо T>MIC немає, а дані щодо пероральних лікарських форм граничні, ця лікарська форма (без додаткового амоксициліну) може бути непридатною для лікування резистентного до пеніциліну *S. pneumoniae*.

У хворих із порушеннями функції нирок або при застосуванні високих доз препарату можливе виникнення судом.

Амоксиклав® необхідно відмінити при підозрі на інфекційний мононуклеоз, оскільки виникнення при цьому захворюванні кореподібних висипань може бути пов'язане з прийомом амоксициліну.

Сумісне застосування алопуринолу під час лікування амоксициліном може збільшувати алергічні реакції з боку шкіри.

Довготривалий прийом препарату також іноді може спричинювати надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів.

Розвиток мультиформної еритеми, асоційованої з пустулами на початку лікування, може бути симптомом гострого генералізованого екзантематозного пустульозу (див. розділ «Побічні реакції»). У такому разі необхідно припинити лікування, у подальшому протипоказано введення амоксициліну.

Амоксиклав® слід з обережністю застосовувати хворим із порушеннями функції печінки.

Гепатит виникає головним чином у чоловіків і хворих літнього віку, його виникнення може бути пов'язано з тривалим лікуванням препаратом. Дуже рідко такі побічні реакції можуть виникати у дітей. Ознаки та симптоми захворювання виникають під час або одразу після лікування, але в деяких випадках можуть виникнути через декілька тижнів після закінчення лікування. Ці явища зазвичай мають оборотний характер. Надзвичайно рідко спостерігалися летальні випадки, які завжди трапляються у пацієнтів з тяжким основним захворюванням або у пацієнтів, які одночасно лікуються препаратами, що мають негативний вплив на печінку (див. розділ «Побічні реакції»).

При застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів повідомляли про виникнення антибіотикоасоційованого коліту, що може варіювати від легкого до загрожуючого життю ступеня (див. розділ «Побічні реакції»). Тому важливо мати це на увазі у разі виникнення у пацієнтів діареї під час або після застосування антибіотика. У разі виникнення

антибіотикоасоційованого коліту лікування препаратом слід негайно припинити, звернутися за медичною допомогою та почати відповідне лікування.

Під час тривалої терапії рекомендується контролювати функції органів і систем організму, включаючи нирки, печінку та систему кровотворення.

Зрідка у пацієнтів, які приймають Амоксиклав® та пероральні антикоагулянти, може спостерігатися понаднормове подовження протромбінового часу (підвищення рівня INR). При одночасному прийомі антикоагулянтів необхідний відповідний моніторинг. Може бути потрібною корекція дози пероральних антикоагулянтів для підтримки необхідного рівня антикоагуляції (див. розділи «Побічні реакції» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хворим з нирковою недостатністю дозу слід корегувати згідно зі ступенем порушення функції нирок.

У пацієнтів зі зниженим діурезом дуже рідко спостерігалася кристалурія (включаючи гостре ураження нирок), переважно при парентеральній терапії. Під час прийому високих доз амоксициліну слід підтримувати достатнє споживання рідини та діурез з метою зниження ймовірності амоксицилінової кристалурії. 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.

Є повідомлення про хибнопозитивні результати тестів на наявність *Aspergillus* у пацієнтів, які отримували амоксицилін/кислоту клавуланову (при застосуванні Bio-Rad Laboratories Platelis *Aspergillus* EIA тесту). Тому такі позитивні результати у пацієнтів, які лікуються амоксициліном/кислотою клавулановою, слід інтерпретувати з обережністю та підтверджувати іншими діагностичними методами.

Наявність кислоти клавуланової в препараті може спричинити неспецифічне зв'язування IgG і альбуміну на мембранах еритроцитів, що може, як наслідок, спричинити хибнопозитивну реакцію Кумбса.

Амоксиклав® по 500 мг/100 мг містить 31,5 мг (1,4 ммоль) натрію на флакон. Слід бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам, які дотримуються натрійконтрольованої дієти. Цей лікарський засіб містить менше 39 мг (1 ммоль) калію на флакон, тобто по суті є вільним від калію.

Амоксиклав® по 1000 мг/200 мг містить 63 мг (2,7 ммоль) натрію на флакон. Слід бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам, які дотримуються натрійконтрольованої дієти. Цей лікарський засіб містить 39 мг (1 ммоль) калію на флакон. Слід бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам зі зниженою функцією нирок або тим, хто дотримується калійконтрольованої дієти.

Повідомлялося про випадки виникнення синдрому медикаментозного ентероколіту (drug-induced enterocolitis syndrome – DIES) переважно у дітей, які отримували амоксицилін (див. розділ «Побічні реакції»). Синдром медикаментозного ентероколіту – алергічна реакція з основним симптомом – тривале блювання (через 1-4 години після <прийому> <використання> <застосування> лікарського засобу) за відсутності алергічних шкірних або респіраторних

симптомів. Додаткові симптоми можуть включати біль у животі, діарею, гіпотензію або лейкоцитоз з нейтрофілією. Були тяжкі випадки, включаючи прогресування до шоку.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Репродуктивні дослідження на тваринах пероральних і парентеральних форм Амоксиклаву® не виявили жодної тератогенної дії. У процесі одного дослідження за участю жінок з передчасним розривом оболонок плода повідомляли, що профілактичне застосування препарату може бути пов'язано з підвищенням ризику некротизуючого ентероколіту у новонароджених. Як і при застосуванні інших лікарських засобів, слід уникати застосування Амоксиклаву® у період вагітності, особливо в першому триместрі, крім випадків, коли, на думку лікаря, таке застосування необхідне.

Період годування груддю. Обидва активні компоненти препарату екскретуються у грудне молоко (немає інформації щодо впливу кислоти клавуланової на немовля, яке знаходиться на грудному вигодовуванні). Відповідно, у немовляти, яке знаходиться на грудному вигодовуванні, можлива поява діареї та грибкової інфекції слизових оболонок, тому годування груддю слід припинити. Слід взяти до уваги можливість виникнення алергічних реакцій. Амоксиклав® 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.

Дослідження щодо здатності препарату впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводилися. Проте можливе виникнення небажаних ефектів (таких як алергічні реакції, запаморочення, судоми), які можуть вплинути на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Дози наведені як вміст амоксициліну/кислоти клавуланової, якщо не вказана доза окремого компонента.

При виборі дози препарату для лікування певної інфекції необхідно враховувати:

- очікувані збудники та їх передбачувану чутливість до антибактеріальних речовин (див. розділ «Особливості застосування»);
- тяжкість і локалізацію інфекції;
- вік, масу тіла і стан функції нирок пацієнта, як описано далі.

У разі необхідності можна застосовувати альтернативні форми Амоксиклаву® (наприклад, з більшими дозами амоксициліну та/або іншим співвідношенням амоксициліну та кислоти клавуланової).

Ці лікарські форми Амоксиклаву® можна застосовувати у добовій дозі до 3000 мг амоксициліну та 600 мг клавуланової кислоти. За необхідності застосування вищої дози амоксициліну слід призначати препарат з іншим співвідношенням амоксицилін/кислота клавуланова для уникнення надвисоких денних доз кислоти клавуланової.

Тривалість лікування визначає лікар індивідуально. Деякі інфекції (наприклад, остеомієліт) потребують тривалішого лікування. Тривалість лікування не повинна перевищувати 14 днів без оцінки результатів застосування і клінічної картини (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування для дорослих та дітей, маса тіла яких ≥ 40 кг.

Стандартна доза: 1000 мг/200 мг кожні 8 годин.

Профілактика ускладнень при хірургічних втручаннях.

При операціях тривалістю менше 1 години рекомендована доза становить від 1000 мг/200 мг до 2000 мг/200 мг при введенні у наркоз (доза 2000 мг/200 мг може бути досягнута при застосуванні відповідної внутрішньовенної форми препарату).

При операціях тривалістю понад 1 годину рекомендована доза становить від 1000 мг/200 мг до 2000 мг/200 мг при введенні в наркоз, дозу 1000 мг/200 мг можна ввести 3 рази протягом 24 годин.

Якщо наявні клінічні ознаки інфекції під час операції, в післяопераційний період слід призначити курс лікування з внутрішньовенним або пероральним введенням препарату.

Дозування для дітей з масою тіла < 40 кг.

Діти віком від 3 місяців: 25 мг/5 мг/кг маси тіла кожні 8 годин.

Діти віком до 3 місяців або масою тіла менше 4 кг: 25 мг/5 мг/кг маси тіла кожні 12 годин.

Пацієнти літнього віку. Корекція дози не потрібна.

Порушення функції нирок.

Корекція дозування базується на максимальних рекомендованих дозах амоксициліну.

При кліренсі креатиніну > 30 мл/хв корекція дози не потрібна.

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг:

Кліренс креатиніну 10–30 мл/хв	Перша доза - 1000 мг/200 мг, потім - 500 мг/100 мг 2 рази на добу
Кліренс креатиніну < 10 мл/хв	Перша доза - 1000 мг/200 мг, потім - 500 мг/100 мг кожні 24 години
Гемодіаліз	Перша доза - 1000 мг/200 мг, потім - 500 мг/100 мг кожні 24 години 500 мг/100 мг після діалізу

-

Діти з масою тіла < 40 кг:

Кліренс креатиніну 10–30 мл/хв	25 мг/5 мг/кг кожні 12 годин
--------------------------------	------------------------------

Кліренс креатиніну < 10 мл/хв	25 мг/5 мг/кг кожні 24 години
Гемодіаліз	25 мг/5 мг/кг кожні 24 години 12,5/2,5 мг після діалізу

Порушення функції печінки.

Необхідна обережність при дозуванні, постійний моніторинг функції печінки з регулярними інтервалами.

Особливості введення препарату.

Амоксиклав® вводять шляхом внутрішньовенних ін'єкцій (струминно) або шляхом періодичних інфузій (краплинно). Препарат не можна вводити внутрішньом'язово.

Дітям віком до 3 місяців Амоксиклав® призначають тільки у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Лікування можна розпочинати із внутрішньовенного введення Амоксиклаву® та продовжувати формами для перорального застосування.

Підготовка розчину для внутрішньовенних ін'єкцій.

500 мг/100 мг: розчинити вміст флакона у 10 мл води для ін'єкцій (кінцевий об'єм – 10,5 мл);

1000 мг/200 мг: розчинити вміст флакона у 20 мл води для ін'єкцій (кінцевий об'єм – 20,9 мл).

Відновлені розчини мають жовтуватий (блідосолом'яний) колір. Використовувати тільки прозорі розчини. Розчин слід використати протягом 20 хвилин після відновлення, вводити препарат повільно протягом 3–4 хвилин безпосередньо у вену або через катетер, краплинно.

Підготовка розчину для внутрішньовенної інфузії

Відновлений, як наведено вище, розчин 500 мг/100 мг далі без затримки додати до 50 мл інфузійної рідини або розчин 1000 мг/200 мг – до 100 мл інфузійної рідини (краще застосувати міні-контейнер або бюретку). Проводити інфузію слід протягом 30–40 хвилин.

Розчин для інфузій хімічно та фізично стабільний протягом 2–3 годин при температурі 25 °С або 8 годин при температурі 5 °С. З мікробіологічних позицій приготований розчин краще вводити негайно.

Для внутрішньовенних інфузій можна застосовувати різні розчинники. Задовільна концентрація антибіотика зберігається при 5 °С і при кімнатній температурі (25 °С) у рекомендованих об'ємах зазначених нижче інфузійних розчинів.

При розчиненні препарату та його перебуванні при кімнатній температурі інфузію необхідно здійснити протягом зазначеного нижче часу.

Розчин для внутрішньовенного (в/в) введення	Період стабільності при 25 °С, години
Вода для ін'єкцій	3
0,9 % розчин натрію хлориду	3
Комбінований розчин натрію хлориду (розчин Рінгера)	2

Комбінований розчин натрію лактату (розчин Хартмана)	2
0,3 % розчин калію хлориду і 0,9 % розчин натрію хлориду	2

У разі зберігання при температурі 5 °С відновлені розчини 1000 мг/200 мг і 500 мг/100 мг можна додавати до попередньо охолодженого розчину для інфузій (вода для ін'єкцій або 0,9 % розчин натрію хлориду), отриманий препарат можна зберігати при зазначеній температурі до 8 годин.

Після досягнення розчином кімнатної температури його слід використати негайно.

Стабільність розчинів препарату залежить від концентрації. Якщо готувати розчин більшої концентрації, період стабільності розчину пропорційно збільшується.

Амоксиклав® менш стабільний у розчинах глюкози, декстрану та бікарбонату, тому розчини на зазначеній основі необхідно використати протягом 3–4 хвилин після розчинення.

Будь-який невикористаний розчин слід утилізувати згідно з діючими вимогами.

Діти.

Застосовувати дітям з перших днів життя.

Передозування.

Симптоми. Можуть спостерігатися симптоми розладів шлунково-кишкового тракту та порушення балансу рідини та електролітів. Спостерігалась амоксицилінова кристалурія, яка в деяких випадках призводила до ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів із порушеннями функції нирок та у пацієнтів, які приймають високі дози препарату, можливе виникнення судом.

Зафіксовано осідання амоксициліну у катетерах сечового міхура, переважно після внутрішньовенного введення у високих дозах. Слід регулярно перевіряти прохідність катетерів (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування. Порушення з боку шлунково-кишкового тракту можна лікувати симптоматично, звертаючи увагу на баланс рідини/електролітів.

Амоксицилін/кислота клавуланова можуть бути видалені з кровотоку за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

Найчастіше повідомляли про такі побічні реакції на препарат, як діарея, нудота та блювання.

Загальноприйнята класифікація побічних реакцій за частотою: дуже часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($> 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (частоту неможливо оцінити з наявних даних).

Інфекції та інвазії. Часто – кандидоз шкіри та слизових оболонок.

Частота невідома – надмірне збільшення росту нечутливих до препарату мікроорганізмів.

З боку кровотворної та лімфатичної системи. Рідко – оборотна лейкопенія (включаючи нейтропенію) та тромбоцитопенія. Частота невідома – оборотний агранулоцитоз і гемолітична анемія; збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку імунної системи. Частота невідома – ангіоневротичний набряк, анафілаксія, синдром, подібний до сироваткової хвороби, алергічний васкуліт.

З боку нервової системи. Нечасто – запаморочення, головний біль. Частота невідома – судоми (див. розділ «Особливості застосування»), асептичний менінгіт.

Судинні розлади. Рідко – тромбофлебіт у місці введення препарату.

З боку серцевої системи. Частота невідома – синдром Куніса.

З боку шлунково-кишкового тракту. Часто – діарея. Нечасто – нудота, блювання, порушення травлення. Частота невідома – антибіотикоасоційований коліт, включаючи псевдомембранозний коліт і геморагічний коліт (див. розділ «Особливості застосування»), синдром медикаментозного ентероколіту (drug-induced enterocolitis syndrome – DIES).

Гепатобіліарні розлади. Нечасто – підвищення рівня АСТ та/або АЛТ. Частота невідома – гепатити та холестатична жовтяниця. Ці явища виникають при застосуванні інших пеніцилінів і цефалоспоринів (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірних тканин. Нечасто – шкірні висипання, свербіж, кропив'янка. Рідко – мультиформна еритема. Частота невідома – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, бульозний ексфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, реакція на ліки з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»), хвороба лінійного імуноглобуліну А (IgA).

При виникненні реакцій підвищеної чутливості (дерматиту) лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нирок та сечовивідних шляхів. Дуже рідко – інтерстиціальний нефрит,

Частота невідома – кристалурія (включаючи гостре ураження нирок).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Амоксиклав® не слід змішувати з препаратами крові, іншими рідинами, що містять білок, зокрема з гідролізатами білків та з емульсіями жирів для внутрішньовенного застосування.

Якщо Амоксиклав® застосовувати одночасно з аміноглікозидом, антибіотики не слід змішувати в одному шприці, ємності для внутрішньовенного розчину або в інших ємностях, оскільки активність аміноглікозиду втрачається.

Упаковка.

По 5 флаконів з порошком у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сандоз ГмбХ - Виробнича дільниця Антиінфекційні ГЛЗ та Хімічні Операції Кундль (АІХО ГЛЗ Кундль).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Біохеміштрассе 10, 6250 Кундль, Австрія.