ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕДОКЛАВ

(MEDOCLAV)

Склад:

діючі речовини: амоксицилін, клавуланова кислота;

1 флакон містить амоксициліну натрію еквівалентно амоксициліну 1 г та клавуланату калію еквівалентно клавулановій кислоті 0,2 г.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін’єкцій або інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Комбінації пеніцилінів з інгібіторами бета-лактамази. Код АТХ J01C R02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Амоксицилін – 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.

Клавуланова кислота є бета-лактамом, структурно спорідненим із пеніцилінами. Вона деактивує деякі ферменти бета-лактамази, тим самим запобігаючи інактивації амоксициліну. Клавуланова кислота у вигляді монотерапії не чинить клінічно корисного антибактеріального ефекту.

Співвідношення ФК/ФД. Час, що перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (Ч>МІК),

вважається основним фактором, який визначає ефективність амоксициліну.

Механізми резистентності

Існують два механізми резистентності до амоксициліну/клавуланової кислоти:

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

Непроникність бактерій або механізм ефлюксного насоса може викликати резистентність бактерій або спричинити її, зокрема у грамнегативних бактерій.

Граничні значення. Граничні значення MIK для амоксициліну/клавуланової кислоти, встановлені Європейським комітетом із випробування антимікробної чутливості (EUCAST)

Мікроорганізми	Граничні значення чутливості (мкг/мл)		
	Чутливі	Помірно чутливі	Резистентні
Haemophilus influenzae[1]	≤ 1	-	> 1
Moraxella catarrhalis[1]	≤ 1	-	> 1
Staphylococcus aureus[2]	≤ 2	-	> 2
Коагулазонегативні стафілококи[2]	≤ 0,25		> 0,25
Enterococcus[1]	≤ 4	8	> 8
Streptococcus A, B, C, G[5]	≤ 0,25	-	> 0,25
Streptococcus pneumoniae[3]	≤ 0,5	1-2	> 2
Ентеробактерії[1,4]	-	-	> 8
Грамнегативні анаеробні бактерії[1]	≤ 4	8	> 8
Грампозитивні 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 клавуланової кислоти 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 бензипеніциліну.

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: *Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis, Staphylococcus aureus*

(чутливий до метициліну), *Coagulase-negative staphylococci* (чутливий до метициліну), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae*[1], *Streptococcus pyogenes* та інші бета-гемолітичні стрептококи, група *Streptococcus viridans.*

Грамнегативні аероби: *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Capnocytophaga spp., Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae*[2], *Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae*[§], *Pasteurella midtocida.*

Анаероби: *Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum, Prevotella spp.*

Види, для яких набуття резистентності може бути проблемою

Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecium*[$].

Грамнегативні аероби: *Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris.*

Природно резистентні мікроорганізми

Грамнегативні аероби: *Acinetobacter spp., Citrobacter freundii, Enterobacter spp., Legionella pneumophila, Morganella morganii, Providencia spp., Pseudomonas spp., Serratia spp., Stenotrophomonas maltophilia.*

Інші мікроорганізми: *Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetti, Mycoplasma pneumoniae.*

[$] Природна помірна чутливість за відсутності набутого механізму резистентності.

[£] Всі стафілококи, резистентні до метициліну, резистентні до амоксициліну/клавуланової кислоти.

§ Всі штами, резистентні до амоксициліну, які не опосередковані бета-лактамазами, резистентні до амоксициліну/клавуланової кислоти.

[1] Ця лікарська форма амоксициліну/клавуланової кислоти може бути непридатною для лікування *Streptococcus pneumoniae*, який є резистентним до пеніциліну (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

[2] Штами зі зниженою чутливістю були зареєстровані у деяких країнах Європейського Союзу із частотою вище 10 %.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Фармакокінетичні дані, отримані у дослідженнях із залученням групи здорових добровольців, яким призначали амоксицилін/клавуланову кислоту 1000/200 мг (1,2 г) у вигляді

болюсної внутрішньовенної ін’єкції, наведені нижче.

Усереднені фармакокінетичні параметри					
	Амоксицилін				
Доза, що застосовувалась	Доза	Середня пікова концентрація у плазмі крові, мкг/мл	Період напіввиведен-ня ($T_{½}$), години	Площа під кривою «концентрація/час» (AUC), год/мг/л	Виведення із сечею 0-6 годин, %
Амоксицилін/ клавуланова кислота 1000/200 мг	1 г	105,4	0,9	76,3	77,4

Клавуланова кислота

Амоксицилін/ клавуланова кислота 1000/200 мг	200 мг	28,5	0,9	27,9	63,8

Розподіл. Близько 25 % загального об’єму клавуланової кислоти у плазмі та 18 % загального амоксициліну в 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 клавуланової кислоти.

Після внутрішньовенного введення амоксицилін і клавуланова кислота 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 у 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 клавуланової кислоти також може бути виявлена у грудному молоці (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Було виявлено, що як амоксицилін, так і клавуланова кислота проникають крізь плацентарний бар’єр (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Біотрансформація. Амоксицилін частково виводиться із сечею у вигляді неактивної пеніцилойної кислоти у кількостях, еквівалентних 10–25 % початкової дози. Клавуланова кислота 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 клавуланова кислота виводиться як нирками, так і шляхом дії позаниркових механізмів.

У здорових добровольців середній період напіввиведення амоксициліну/клавуланової кислоти 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 клавуланової кислоти протягом 24-годинного періоду. У випадку клавуланової кислоти найбільша кількість речовини виводиться протягом перших 2 годин після прийому.

Одночасне застосування пробенециду сповільнює виведення амоксициліну, але не затримує

ниркової екскреції клавуланової кислоти (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 обирати з обережністю, рекомендується також контроль функції нирок.

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

Порушення функції печінки. Пацієнтам із печінковою недостатністю рекомендується обережно застосовувати препарат і регулярно контролювати функцію печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

- тяжкі інфекції горла, носа та вуха (такі як мастоїдит, перитонзилярні 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. бактеріальний целюліт, 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 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/клавулановою кислотою (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 при додаванні або припиненні прийому Медоклаву. Крім того, може бути потрібна корекція дози пероральних антикоагулянтів (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Метотрексат. Пеніциліни можуть знижувати виведення метотрексату, що викликає потенційне збільшення токсичності.

Пробенецид. Одночасне застосування пробенециду не рекомендується. Пробенецид зменшує ниркову канальцеву секрецію амоксициліну. Одночасне застосування пробенециду може призвести до збільшення рівня та тривалості знаходження амоксициліну (але не клавуланової кислоти) у крові.

Мофетилу мікофенолат. У хворих, які лікуються мофетилу мікофенолатом, 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 повністю відповідати зміні загальної експозиції мікофенольної 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 Медоклавом необхідно ретельно визначити наявність в анамнезі реакції підвищеної чутливості до пеніцилінів, цефалоспоринів або інших бета-лактамних препаратів (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Серйозні, а часом навіть летальні випадки підвищеної чутливості (включаючи анафілактичні реакції та тяжкі шкірні побічні реакції) спостерігаються у пацієнтів у процесі терапії пеніциліном. Повідомлялося про реакції гіперчутливості, які прогресували до синдрому Куніса – серйозної алергічної реакції, яка може призвести до інфаркту міокарда (див. розділ «Побічні реакції»). Ці реакції найімовірніші в осіб з аналогічними реакціями на пеніцилін в анамнезі. У разі виникнення алергічних реакцій слід припинити терапію Медоклавом і 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.

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, основним симптомом якої є 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. Були тяжкі випадки, включаючи прогресування до шоку.

Ця лікарська форма Медоклаву непридатна для застосування за наявності високого ризику того, що вірогідні збудники захворювання мають резистентність до бета-лактамних препаратів, яка не опосередкована бета-лактамазами, чутливими до інгібування клавулановою кислотою. Оскільки конкретних даних щодо T>MIC немає, а дані щодо пероральних лікарських форм є граничними, 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.

Медоклав необхідно відмінити при підозрі на інфекційний мононуклеоз, оскільки виникнення при цьому захворюванні кореподібного висипання може бути пов’язане із застосуванням амоксициліну.

Сумісне застосування алопуринолу у процесі лікування амоксициліном може збільшувати алергічні реакції з боку шкіри.

Довготривале застосування 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 і в подальшому протипоказано введення амоксициліну.

Медоклав 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 у процесі лікування 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 наслідки, 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 Медоклавом 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 застосовують Медоклав та пероральні антикоагулянти, може спостерігатися понаднормоване подовження протромбінового часу (підвищення рівня міжнародного нормалізованого співвідношення (INR)). При одночасному застосуванні антикоагулянтів необхідний відповідний моніторинг. Може бути потрібною корекція дози пероральних антикоагулянтів для підтримки необхідного рівня антикоагуляції (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії» та «Побічні реакції»).

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

У хворих зі зменшенням кількості виділеної сечі дуже рідко може виникнути кристалурія (включаючи гостре ураження нирок), головним чином при парентеральному введенні препарату. Тому при застосуванні високих доз амоксициліну рекомендується адекватний прийом рідини та контроль відповідного виведення сечі з метою зменшення можливості виникнення кристалурії амоксициліну (див. розділи «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/клавуланову кислоту (при застосуванні Bio-Rad Laboratories Platelis Aspergillus EIA тесту). Тому такі позитивні результати у пацієнтів, які лікуються амоксициліном/клавулановою кислотою, слід інтерпретувати з обережністю та підтверджувати іншими діагностичними методами.

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

Цей лікарський засіб містить 62,9 мг (2,7 ммоль) натрію на флакон. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються натрій-контрольованої дієти.

Цей лікарський засіб містить 39,3 мг (1,0 ммоль) калію на флакон. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам зі зниженою функцією нирок або тим, хто дотримується калій-контрольованої дієти.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дослідження на тваринах не дають змоги зробити висновок щодо прямого або опосередкованого негативного впливу на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, пологи або постнатальний розвиток. Обмежені дані щодо застосування амоксициліну/клавуланової кислоти для лікування жінок під час вагітності не вказують на підвищений ризик виникнення вроджених вад у плода. Під час одного дослідження за участю вагітних жінок із передчасним розривом плідного пухиря було описано, що профілактичне застосування амоксициліну/клавуланової кислоти супроводжувалося підвищеним ризиком некротизуючого ентероколіту новонароджених. Застосування препарату під час вагітності слід уникати за винятком тих випадків, коли, на думку лікаря, таке застосування необхідне.

Період годування груддю. Обидва компоненти препарату проникають у грудне молоко (немає інформації щодо впливу клавуланової кислоти на немовля, яке знаходиться на грудному вигодовуванні). У результаті можлива поява діареї та грибкової інфекції слизових оболонок у немовляти, яке знаходиться на грудному вигодовуванні, тому годування груддю слід припинити. Слід враховувати можливість сенсибілізації. Медоклав 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 впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводили. Проте такі побічні реакції, як алергічні реакції, запаморочення, судоми, можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

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

При виборі дози Медоклаву для лікування певної інфекцій 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 Медоклаву (наприклад, із більшими дозами амоксициліну та/або іншим співвідношенням амоксициліну та клавуланової кислоти). Ці лікарські форми Медоклаву можна застосовувати у добовій дозі до 3000 мг амоксициліну та 600 мг клавуланової кислоти. За необхідності застосування вищої дози амоксициліну слід призначати іншу форму Медоклаву для уникнення надвисоких денних доз клавуланової кислоти.

Тривалість лікування необхідно визначати індивідуально. Деякі інфекції (наприклад, остеомієліт) потребують тривалішого лікування. Тривалість лікування не повинна

перевищувати 14 діб без оцінки результатів застосування і клінічної картини (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Стандартна доза: 1000/200 мг кожні 8 годин.

Профілактика ускладнень при хірургічних втручаннях.

При операціях тривалістю менше 1 години рекомендована доза становить від 1000/200 мг до 2000/200 мг при введенні в наркоз (доза 2000/200 мг може бути досягнута при застосуванні іншої внутрішньовенної форми амоксициліну/клавуланової кислоти).

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

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

Дозування для дітей із масою тіла < 40 кг.

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

Діти віком до 3 місяців або масою тіла менше 4 кг: 25/5 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. Кліренс креатиніну > 30 мл/хв – корекція дозування не потрібна.

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг

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

Дорослі та діти з масою тіла < 40 кг

Кліренс креатиніну 10-30 мл/хв	25/5 мг/кг кожні 12 годин
Кліренс креатиніну < 10 мл/хв	25/5 мг/кг кожні 24 години
Гемодіаліз	25/5 мг/кг кожні 24 години 12,5/2,5 мг після діалізу

Порушення функції печінки. Необхідна обережність при дозуванні, постійний моніторинг функцій печінки з регулярними інтервалами. Медоклав вводити шляхом внутрішньовенних ін’єкцій (струминно) або шляхом періодичних інфузій (краплинно). Медоклав не можна вводити внутрішньом’язово.

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

Лікування Медоклавом можна розпочинати із внутрішньовенного введення та продовжувати

формами для перорального застосування.

Підготовка розчину для внутрішньовенних ін’єкцій. 1000/200 мг: розчинити вміст флакона у 20 мл води для ін’єкцій (кінцевий об’єм 20,9 мл). Медоклав потрібно вводити шляхом повільної внутрішньовенної ін’єкції впродовж 3-5 хвилин, але не пізніше, ніж через 20 хвилин після розчинення. Його можна вводити безпосередньо у вену або через крапельницю.

Підготовка розчину для внутрішньовенної інфузії. Розчинений, як наведено вище, розчин 1000/200 мг далі без затримки додавати до 100 мл інфузійної рідини (краще застосувати міні-контейнер або бюретку). Проводити інфузію слід впродовж 30-40 хвилин. Медоклав повинен бути введений впродовж 4 годин після розчинення, якщо використовують воду для ін’єкцій або протягом 3 годин, якщо застосовують внутрішньовенну ін'єкцію хлориду натрію (0,9 % в/в) або розчин Рінгера лактатний.

З мікробіологічних позицій приготований розчин потрібно вводити негайно.

Медоклав 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. Застосовується дітям з перших днів життя.

Передозування.

Симптоми. Можуть спостерігатися симптоми розладів шлунково-кишкового тракту та порушення балансу рідини та електролітів. Спостерігалася кристалурія, пов’язана з прийомом амоксициліну, що в окремих 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.

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

Побічні реакції.

Найчастіше повідомляли про такі побічні реакції на препарат, як діарея, нудота та блювання. Перелік небажаних реакцій на препарат, відомих із клінічних досліджень амоксицилін/клавуланової кислоти і постреєстраційного нагляду та класифікованих за системно-органним класом MedDRA, надається нижче. Застосовують таку класифікацію частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто (³ 1/10); часто (³ 1/100 та < 1/10); нечасто (³

1/1000 та < 1/100); рідко (³ 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 розмноження мікроорганізмів, нечутливих до препарату.

З боку системи крові та лімфатичної системи: рідко – оборотна лейкопенія (включаючи нейтропенію) та тромбоцитопенія, частота невідома – оборотний агранулоцитоз і гемолітична анемія. Збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу[1].

З боку імунної системи[10]: частота невідома – ангіоневротичний набряк, анафілаксія, синдром, подібний до сироваткової хвороби, алергічний васкуліт.

З боку нервової системи: нечасто – запаморочення, головний біль, частота невідома – судоми[2], асептичний менінгіт.

З боку серця: частота невідома – синдром Куніса.

З боку судин: рідко – тромбофлебіт[3].

З боку шлунково-кишкового тракту: часто - діарея, нечасто - нудота, блювання, розлади шлунка, частота невідома – антибіотикоасоційований коліт[4], включаючи псевдомембранозний коліт і геморагічний коліт (див. розділ «Особливості застосування»), синдром медикаментозного ентероколіту (drug-induced enterocolitis syndrome (DIES)), гострий панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто - підвищення рівня АСТ та/або АЛТ, частота невідома – гепатит[6] та холестатична жовтяниця[6].

З боку шкіри та підшкірних тканин[7]: нечасто - шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, рідко – мультиформна еритема, частота невідома – синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, бульозний ексфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз[9], реакція на ліки з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), хвороба лінійного імуноглобуліну А (IgA).

З боку нирок та сечовидільної системи: дуже рідко – інтерстиціальний нефрит, кристалурія[8] (включаючи гостре ураження нирок).

[1] Див. розділ «Особливості застосування».

[2] Див. розділ «Особливості застосування».

[3] У місці ін'єкції.

[4] У тому числі псевдомембранозний коліт і геморагічний коліт (див. розділ «Особливості застосування»).

[5] Помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ частіше спостерігалося у пацієнтів, які отримували лікування антибіотиками бета-лактамної групи, але значимість цих результатів невідома.

[6] Ці явища спостерігалися у разі застосування інших антибіотиків пеніцилінового та цефалоспоринового ряду (див. розділ «Особливості застосування»).

[7] При виникненні реакцій підвищеної чутливості (дерматиту) застосування препарату слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

[8] Див. розділ «Передозування».

[9] Див. розділ «Особливості застосування».

[10] Див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування».

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Медоклав не слід змішувати з продуктами крові, іншими рідинами, що містять білок, зокрема з гідролізатами білків, та з емульсіями жирів для внутрішньовенного застосування.

Якщо Медоклав застосовують одночасно з аміноглікозидом, антибіотики не слід змішувати в одному шприці, ємності для внутрішньовенного розчину або в інших ємностях, оскільки активність аміноглікозиду втрачається. Медоклав не слід змішувати з інфузіями, що містять глюкозу, декстран або бікарбонат.

Упаковка. Флакони по 1 г/0,2 г порошку у флаконі; 10 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Медокемі Лімітед/Medochemie Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ажиос Атанассіос Індустріальна Зона, Япету 48, Лімассол, 4101, Кіпр/

Agios Athanassios Industrial Area, Iapetou 48, Limassol, 4101, Cyprus.