

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**МЕДОКЛАВ®**

**(MEDOCLAV)**

## **Склад:**

*діючі речовини:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить амоксициліну тригідрат 574 мг, що еквівалентно 500 мг амоксициліну; калію клавуланат 148,9 мг, що еквівалентно 125 мг клавуланової кислоти;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; плівкова оболонка містить: гідроксипропілметилцелюлозу, пропіленгліколь, поліетиленгліколь 6000, тальк, титану діоксид (Е 171).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білі двоопуклі капсулоподібні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з розмірами ядра 19 мм × 10 мм.

## **Фармакотерапевтична група.**

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

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії. Амоксицилін є напівсинтетичним пеніциліном (бета-лактамним антибіотиком), який інгібує один або кілька ферментів (які часто називають 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 мікроорганізми, 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 виявляє клінічно корисного антибактеріального ефекту.

Співвідношення фармакокінетики/фармакодинаміки. Час збереження концентрації лікарського засобу, що перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію ( $C > \text{МІК}$ ), вважається основним фактором, який визначає ефективність амоксициліну.

Механізми резистентності. Існують два основних механізми резистентності до амоксициліну/клавуланової кислоти: інактивація бактеріальними бета-лактамазами, які самі по собі не інгібуються клавулановою кислотою, включаючи класи 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.

#### Контрольні точки.

Контрольні точки МІК амоксициліну/клавуланової кислоти, встановлені Європейським комітетом з визначення антимікробної чутливості (EUCAST)

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

<sup>1</sup> Повідомлені значення для концентрацій амоксициліну. З метою випробування чутливості концентрація клавуланової кислоти встановлена у значенні 2 мг/л.  
<sup>2</sup> Повідомлені значення для концентрацій оксациліну.  
<sup>3</sup> Контрольні точки розраховано із контрольних точок для ампіциліну.  
<sup>4</sup> Контрольна точка резистентності R>8 мг/л означає, що всі штами з механізмами резистентності заявлені як резистентні.  
<sup>5</sup> Контрольні точки розраховані із контрольних точок 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 бути потрібен експертний висновок, 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)<sup>‡</sup>, коагулазонегативний стафілокок (чутливий до метициліну), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>, *Streptococcus pyogenes*, інші бета-гемолітичні стрептококи, група *Streptococcus viridans*.

Грамнегативні аероби: *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*.

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

Види, які можуть набувати резистентності.

Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecium*<sup>§</sup>.

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

Природно резистентні мікроорганізми.

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

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

<sup>§</sup> Природна помірна чутливість за відсутності набутого механізму резистентності.

<sup>‡</sup> Всі стафілококи, резистентні до метициліну, є резистентними до амоксициліну/клавуланової кислоти.

<sup>1</sup> Для лікування пацієнтів, у яких захворювання спричинене *Streptococcus pneumoniae*, курсив резистентним до пеніциліну, не слід використовувати цю лікарську форму амоксициліну/клавуланової кислоти (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

<sup>2</sup> Штами зі зниженою чутливістю були зареєстровані у деяких країнах ЄС із частотою вище 10 %.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Амоксицилін і клавуланова кислота повністю дисоціюють у водному розчині при фізіологічному рівні рН. Обидва компоненти швидко та добре абсорбуються при пероральному прийомі. Біодоступність амоксициліну та клавуланової кислоти становить приблизно 70 % при пероральному прийомі. Профілі обох компонентів у плазмі ідентичні, а час досягнення максимальної концентрації в плазмі ( $T_{max}$ ) для кожного компонента становить приблизно одну годину.

Концентрації амоксициліну та клавуланової кислоти у сироватці, що досягаються при прийомі комбінації амоксициліну/клавуланової кислоти, ідентичні тим, що досягаються при пероральному прийомі еквівалентних доз амоксициліну або клавуланової кислоти окремо.

Розподіл. Близько 25 % загальної кількості клавуланової кислоти у плазмі та 18 % загальної кількості амоксициліну в плазмі зв'язуються з білками. Уявний об'єм розподілу амоксициліну

становить близько 0,3-0,4 л/кг, клавуланової кислоти — близько 0,2 л/кг.

Після внутрішньовенного введення амоксицилін і клавуланова кислота були виявлені в жовчному міхурі, очеревині, 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 лікарського засобу, у тканинах організму. Амоксицилін, як і більшість пеніцилінів, може бути виявлений у грудному молоці. Незначна кількість клавуланової кислоти також може бути виявлена в 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 пеніцилоїної кислоти в 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 з повітрям, що видихається.

**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/год. Різні дослідження показали, що виділення із сечею амоксициліну становить 50-85 %, клавуланової кислоти — 27-60 % протягом 24-годинного періоду. Найбільша кількість клавуланової кислоти 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 є ідентичним у дітей віком від 3 місяців до 2 років, дітей старшого віку та дорослих. Оскільки пацієнти літнього віку більш схильні до зниження функції нирок, дозування слід обирати з обережністю, рекомендується також контроль ниркової функції.

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

**Порушення функції печінки.** Пацієнтам з печінковою недостатністю рекомендується обережне застосування препарату і регулярний контроль функції печінки.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Для лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Медоклаву® мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит (підтверджений); 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.

При призначенні антибактеріальних препаратів слід керуватися правилами їх належного застосування.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до будь-яких компонентів лікарського засобу, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т. ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших бета-лактамних агентів (у т. ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів). Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Антикоагулянти для перорального застосування.* Антикоагулянти для перорального застосування та антибіотики пеніцилінового ряду широко використовуються на практиці при відсутності повідомлень про взаємодію. Є окремі дані про збільшення міжнародного нормалізованого відношення 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 міжнародне нормалізоване відношення 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 виведення метотрексату, що спричиняє збільшення токсичності.

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

*Мікофенолат мофетил.* У хворих, які лікуються мікофенолатом мофетилом, 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 відповідати зміні загальної експозиції мікофенольної кислоти. Таким чином, зміна дозування мікофенолату мофетилу зазвичай не потрібна, якщо немає клінічного підтвердження дисфункції трансплантата. Однак ретельне спостереження необхідне протягом одночасного застосування та впродовж деякого часу після антибіотикотерапії.

### ***Особливості застосування.***

Перед початком терапії амоксициліном/клавулановою кислотою слід ретельно зібрати інформацію щодо попередніх реакцій підвищеної чутливості на пеніциліни, цефалоспорины або інші бета-лактамі препарати (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Повідомлялося про серйозні та в окремих випадках летальні реакції підвищеної чутливості (анафілактоїдні реакції та тяжкі шкірні побічні реакції) у пацієнтів, які отримували лікування пеніциліном. Повідомлялося про реакції гіперчутливості, які прогресували до синдрому Куніса – серйозної алергічної реакції, яка може призвести до інфаркту міокарда (див. розділ «Побічні реакції»). Такі реакції частіше виникають у хворих з підвищеною чутливістю до пеніциліну в анамнезі та пацієнтів з atopічними захворюваннями. При появі алергічної реакції слід припинити застосування амоксициліну/клавуланової кислоти та розпочати відповідну альтернативну терапію.

Якщо доведено, що інфекція спричинена мікроорганізмом(-ами), чутливим(-ими) до амоксициліну, слід розглянути можливість переходу з комбінації амоксицилін/кислота клавуланова на амоксицилін відповідно до загальноприйнятих настанов.

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 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.

Цю лікарську форму не слід застосовувати, якщо є висока ймовірність зниженої чутливості або резистентності збудників захворювання до бета-лактамічних препаратів, яка не опосередкована бета-лактамазами, чутливими до інгібування клавулановою кислотою. Не слід застосовувати цю лікарську форму для лікування резистентного до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae*.

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

Слід уникати застосування амоксициліну/клавуланової кислоти при підозрі на інфекційний мононуклеоз, оскільки в цьому випадку із застосуванням амоксициліну було пов'язане виникнення короподібного висипу.

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

Тривале застосування препарату іноді може спричинити надмірний ріст нечутливої до Медоклаву® мікрофлори.

Виникнення на початку лікування гарячкової генералізованої еритеми, пов'язаної з виникненням пустул, може бути симптомом гострого генералізованого екзантематозного пустульозу (ГГЕП) (див. розділ «Побічні реакції»). Така реакція вимагає припинення застосування препарату Медоклав® та є протипоказанням для подальшого застосування амоксициліну.

Слід з обережністю застосовувати амоксицилін/клавуланову кислоту пацієнтам з ознаками порушення функції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

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 оборотними. Ускладнення 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 (див. розділ «Побічні реакції»).

При застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів повідомлялося про виникнення антибіотикоасоційованого коліту, що може варіювати від легкого ступеня до такого, що загрожує життю (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 застосування слід негайно припинити, звернутися до лікаря та розпочати відповідне лікування. Застосування протиперистальтичних препаратів у такому разі протипоказане.

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

Рідко у пацієнтів, які приймають амоксицилін/клавуланову кислоту та пероральні антикоагулянти, може спостерігатися подовження протромбінового індексу. При одночасному прийомі антикоагулянтів необхідний відповідний контроль лабораторних показників. Може знадобитися корекція дози пероральних антикоагулянтів для підтримки необхідного рівня коагуляції (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Пацієнтам з порушенням функції нирок слід коригувати дозу залежно від ступеня порушення (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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 імовірності кристалурії, пов'язаної з амоксициліном. У пацієнтів з катетеризацією сечового міхура слід регулярно перевіряти прохідність катетерів (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»).

Під час лікування амоксициліном слід застосовувати ферментативні методи визначення глюкооксидази при випробуванні на наявність глюкози в сечі, оскільки при застосуванні неферментативних методів є вірогідність отримання хибно-позитивних результатів.

Наявність клавуланової кислоти у препараті Медоклав® може призвести до неспецифічного зв'язування IgG та альбуміну мембранами еритроцитів, що може призвести до хибно-позитивних результатів проби Кумбса.

Повідомлялося про позитивні результати ферментного імуноаналізу з використанням *Platelia Aspergillus* виробництва «Bio-Rad Laboratories» у пацієнтів, які приймали амоксицилін / клавуланову кислоту та у яких згодом була визнана відсутність інфекції *Aspergillus*. Повідомлялося про перехресні реакції з полісахаридами та поліфуранозами *non-Aspergillus* при проведенні ферментного імуноаналізу з використанням *Platelia Aspergillus* виробництва «Bio-Rad Laboratories». Тому позитивні результати аналізів у пацієнтів, які отримують лікування амоксициліном/клавулановою кислотою, слід інтерпретувати з обережністю і підтверджувати

іншими діагностичними методами.

Медоклав® містить пропіленгліколь, який може викликати симптоми, як при вживанні алкоголю.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

**Вагітність.** Дослідження на тваринах не вказують на прямий або опосередкований шкідливий вплив на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток. Обмежені дані щодо застосування амоксициліну/клавуланової кислоти під час вагітності у людини не вказують на підвищений ризик виникнення вроджених вад розвитку. У єдиному дослідженні за участю жінок з передчасним розривом оболонок плода повідомлялося, що профілактичне застосування амоксициліну/клавуланової кислоти може підвищувати ризик некротичного ентероколіту у новонароджених. Слід уникати застосування лікарського засобу під час вагітності, за винятком випадків, коли лікар вважає це необхідним.

**Період годування груддю.** Обидва активні компоненти препарату екскретуються у грудне молоко (немає інформації стосовно впливу клавуланової кислоти на немовля, яке знаходиться на грудному вигодовуванні). Відповідно, у немовляти, яке знаходиться на грудному вигодовуванні, можлива поява діареї та грибової інфекції слизових оболонок, тому годування груддю слід припинити. Слід прийняти до уваги можливість виникнення алергічних реакцій. 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 лікарського засобу впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводили. Однак можуть виникнути побічні реакції (наприклад, алергічні реакції, запаморочення, судоми), які можуть вплинути на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

### **Спосіб застосування та дози.**

Дозування виражене в перерахунку на вміст амоксициліну/клавуланової кислоти, за винятком випадків, коли дозування виражене в перерахунку на окремий компонент.

При виборі дозування для лікування окремої інфекції слід враховувати: ймовірні збудники захворювання та їх імовірну чутливість до антибактеріальних препаратів (див. розділ «Особливості застосування»); ступінь тяжкості та локалізацію інфекції; вік, масу тіла і ниркову функцію пацієнта, як вказано нижче.

У разі необхідності слід розглянути можливість застосування альтернативних лікарських форм (тобто таких, що забезпечують вищі дози амоксициліну та/або різні співвідношення вмісту амоксициліну та клавуланової кислоти) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Для дорослих та дітей з масою тіла  $\geq 40$  кг загальна добова доза становить 1500 мг амоксициліну/375 мг клавуланової кислоти, 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, як зазначено нижче.

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

Тривалість лікування слід визначати за клінічною відповіддю пацієнта на лікування. Деякі інфекції (наприклад остеомієліт) потребують тривалішого лікування. Лікування не повинно тривати більше 14 днів без перегляду (див. розділ «Особливості застосування» стосовно тривалої терапії).

Дорослі та діти з масою тіла  $\geq 40$  кг. 1 таблетка Медоклаву® 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, дану лікарську форму не призначають.

*Хворі літнього віку.* Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна. Якщо необхідно, 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  $\geq 40$  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 рази на добу
Гемодіаліз	500 мг/125 мг кожні 24 години плюс 500 мг / 125 мг під час діалізу і повторно в кінці діалізу (оскільки концентрація амоксициліну та клавуланової кислоти у плазмі крові знижується)

*Діти віком від 6 років з масою тіла від 25 до 40 кг.* Оскільки таблетку не можна ділити, дітям з масою тіла від 25 до 40 кг, з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв або дітям, які знаходяться на гемодіалізі, дану лікарську форму не призначають.

*Дозування при порушенні функції печінки* Застосовувати з обережністю, необхідно регулярно контролювати печінкову функцію.

*Спосіб застосування.* Таблетку слід ковтати цілою, не розжовуючи. Якщо потрібно, для полегшення проковтування таблетку можна розламати навпіл та проковтнути половинки не розжовуючи. Лікарський засіб слід приймати під час їди, щоб звести до мінімуму потенційну шлунково-кишкову непереносимість. Тривалість лікування визначати індивідуально. Лікування не слід продовжувати більше 14 днів без оцінки стану хворого. Лікування можна розпочинати парентерально, а потім продовжити перорально.

*Діти.*

Цю форму Медоклаву® застосовувати дітям віком від 6 років з масою тіла не менше 25 кг.

### **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 з порушенням 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.**

Найбільш часто повідомлялося про такі побічні реакції, як діарея, нудота та блювання.

Нижче наведено небажані реакції на лікарський засіб, що спостерігалися під час клінічних досліджень амоксициліну / клавуланової кислоти та в рамках постреєстраційного нагляду, які класифіковано за системами органів згідно з MedDRA. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто <sup>3</sup> 1/10; часто <sup>3</sup> 1/100 та < 1/10; нечасто <sup>3</sup> 1/1000 та < 1/100; рідко <sup>3</sup> 1/10000 та < 1/1000; дуже рідко < 1/10000; невідомо (частоту неможливо оцінити з наявних даних).

*Інфекції та інвазії:* часто – кандидоз шкіри та слизових оболонок, невідомо – надмірне розмноження мікроорганізмів, нечутливих до препарату.

*З боку кровотворної та лімфатичної системи:* рідко – оборотна лейкопенія (включаючи нейтропенію) та тромбоцитопенія, невідомо – оборотний агранулоцитоз, гемолітична анемія, збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу<sup>1</sup>.

*З боку імунної системи<sup>8</sup>:* невідомо – ангіоневротичний набряк, анафілаксія, синдром, подібний до сироваткової хвороби, алергічний васкуліт.

*З боку нервової системи:* нечасто – запаморочення, головний біль, невідомо – оборотна гіперактивність і судоми<sup>1</sup>, асептичний менінгіт.

*З боку серця:* частота невідома – синдром Куніса.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – діарея, нудота<sup>2</sup>, блювання, нечасто – розлади

шлунка, невідомо – антибіотикоасоційований коліт<sup>3</sup>, «чорний волохатий язик», зміна забарвлення зубної емалі<sup>9</sup>, синдром медикаментозного ентероколіту (drug-induced enterocolitis syndrome (DIES)), гострий панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* нечасто – підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) та/або аланінамінотрансферази (АЛТ)<sup>4</sup>, невідомо – гепатити<sup>5</sup> та холестатична жовтяниця<sup>5</sup>.

*З боку шкіри та підшкірної тканини*<sup>6</sup>: нечасто – шкірні висипи, свербіж, кропив'янка, рідко – мультиформна еритема, невідомо – синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, бульозний ексfolіативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз<sup>1</sup>, реакція на ліки з еозинofilією та системними симптомами (DRESS), хвороба лінійного імуноглобуліну А (IgA).

*З боку нирок та сечовидільної системи:* дуже рідко – інтерстиціальний нефрит, кристалурія<sup>7</sup> (включаючи гостре ураження нирок).

<sup>1</sup>Див. розділ «Особливості застосування».

<sup>2</sup>Нудота частіше пов'язана з прийомом більш високих пероральних доз препарату. При виникненні шлунково-кишкових реакцій їх тяжкість можна знизити шляхом прийому Медоклаву® під час їди.

<sup>3</sup>У тому числі псевдомембранозний коліт і геморагічний коліт (див. розділ «Особливості застосування»).

<sup>4</sup>Помірне підвищення рівнів АСТ та/або АЛТ частіше спостерігалось у пацієнтів, які отримували лікування антибіотиками бета-лактамної групи, але значимість цих результатів невідома.

<sup>5</sup>Ці явища спостерігалися у разі застосування інших антибіотиків пеніцилінового та цефалоспоринового ряду (див. розділ «Особливості застосування»).

<sup>6</sup>При виникненні реакцій підвищеної чутливості (дерматиту) застосування лікарського засобу слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

<sup>7</sup>Див. розділ «Передозування»

<sup>8</sup>Див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування».

<sup>9</sup>Дуже рідко у дітей спостерігалася зміна забарвлення зубної емалі. Ретельна гігієна ротової порожнини може попередити таку зміну забарвлення, оскільки це явище усувається шляхом чищення зубів.

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.

**Упаковка.** По 8 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Медокемі Лімітед/Medochemie Limited.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

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

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