

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**МЕДОКЛАВ**

(MEDOCLAV)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить амоксициліну тригідрат 1004 мг еквівалентно амоксициліну 875 мг, калію клавуланат 148,9 мг еквівалентно клавулановій кислоті 125 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка містить: гідроксипропілметилцелюлоза, 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 21,5 мм x 10,0 мм.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування.

Код АТХ J01C R02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Амоксицилін – напівсинтетичний антибіотик із широким спектром антибактеріальної активності проти багатьох грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Амоксицилін чутливий до бета-лактамази та зазнає розпаду під її впливом, тому спектр активності амоксициліну не включає мікроорганізми, що синтезують цей фермент. Клавуланова кислота має бета-лактамну структуру, подібну до пеніцилінів, та інактивує бета-лактамазні ферменти, властиві мікроорганізмам, що резистентні до пеніцилінів та цефалоспоринів. Зокрема, вона має виражену активність щодо важливих з клінічної точки зору плазмідних бета-лактамаз, які часто відповідальні за виникнення перехресної резистентності до антибіотиків. Присутність клавуланової кислоти у складі Медоклаву захищає амоксицилін від розпаду під дією ферментів бета-лактамаз та розширює спектр антибактеріальної дії амоксициліну, включаючи до нього багато мікроорганізмів, резистентних до амоксициліну та до інших пеніцилінів та цефалоспоринів.

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

Чутливі мікроорганізми

**Грампозитивні**

аероби: *Bacillus anthracis*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria asteroides*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, інші бета-гемолітичні

види *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливі штами), *Staphylococcus saprophyticus* (метицилінчутливі штами), коагулазонегативні стафілококи (метицилінчутливі штами).

**Грамнегативні**

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

Інші: *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*.

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

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

Штами з можливою набутою резистентністю

**Грамнегативні**

аероби: *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, види *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, види *Proteus*, види *Salmonella*, види *Shigella*.

Грампозитивні аероби: види *Corynebacterium*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, види *Streptococcus viridans*.

**Нечутливі мікроорганізми**

Грамнегативні аероби: види *Acinetobacter*, *Citrobacter freundii*, види *Enterobacter*, *Hafnia alvei*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, види *Providencia*, види *Pseudomonas*, види *Serratia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica*.

Інші: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, види *Chlamydia*, *Coxiella burnetii*, види *Mycoplasma*.

**Фармакокінетика.**

Обидва компоненти Медоклаву (амоксцилін та клавуланова кислота) повністю розчинні у водних розчинах при фізіологічних значеннях рН. Обидва компоненти швидко та добре абсорбуються при пероральному застосуванні. Пік концентрації у сироватці крові досягається приблизно через 1 годину після перорального

застосування. Абсорбція Медоклаву покращується при його застосуванні на початку прийому їжі.

Подвоєння дози Медоклаву призводить до подвоєння його концентрації у сироватці крові. Обидва компоненти препарату погано зв'язуються з білками крові, близько 70 % залишаються у вільному стані у сироватці крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування бактеріальних інфекцій у дорослих та дітей, спричинених чутливими до Медоклаву мікроорганізмами:

- гострий бактеріальний синусит;
- гострий середній отит;
- підтвержене загострення хронічного бронхіту;
- негоспітальна пневмонія;
- цистити;
- пієлонефрити;
- інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом;
- інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомієліти.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, 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 у практиці при відсутності повідомлень про взаємодію. Існують окремі дані про збільшення рівня міжнародного нормалізованого співвідношення (INR) у пацієнтів, які приймали аценокумарол або варфарин та яким був прописаний курс лікування амоксициліном. Якщо необхідний одночасний прийом таких препаратів, слід ретельно контролювати протромбіновий індекс або міжнародне нормалізоване співвідношення (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 виведення метотрексату, що спричиняє 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 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.

#### Особливості застосування.

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

Повідомлялося про серйозні та в окремих випадках летальні реакції підвищеної чутливості (анафілактоїдні реакції) у пацієнтів, які отримували лікування пеніциліном. Такі реакції, вірогідніше, зустрічаються 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.

У разі 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.

Цю лікарську форму не слід застосовувати у разі високого ризику того, що патогени є резистентними до бета-лактамів, а також для лікування пневмонії, спричиненої пеніцилінрезистентними штамми *S. pneumoniae*.

У пацієнтів з порушенням функції нирок та у пацієнтів, які приймають високі дози препарату, 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 кореподібного висипання.

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

Тривале застосування препарату іноді може спричиняти 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 зворотними. Побічні реакції з боку печінки можуть бути тяжкими та дуже рідко мати летальний наслідок. Вони завжди виникали у пацієнтів з тяжкими супутніми захворюваннями або при супутньому застосуванні лікарських засобів, відомих потенційним негативним впливом на печінку (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 лікування 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 часу (підвищення рівня міжнародного нормалізованого співвідношення (INR)). 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»).

Медоклав слід з обережністю призначати пацієнтам з дисфункцією печінки. Повідомлялося про зміни печінкових функціональних тестів у деяких хворих, які лікувалися Медоклавом, хоча клінічне значення цього не встановлено.

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, 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. розділ «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 амоксициліну/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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Як і щодо інших лікарських засобів, слід уникати застосування препарату у період вагітності, особливо у I триместрі, крім випадків, коли користь від застосування препарату переважає потенційний ризик.

Обидва активні компоненти препарату екскретуються у грудне молоко (немає інформації стосовно впливу клавуланової кислоти на немовля, яке знаходиться на грудному годуванні). Відповідно, у немовляти можлива поява діареї та грибкової інфекції слизових оболонок, тому годування груддю слід припинити.

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 препарату впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводили. Однак можуть виникнути побічні реакції (наприклад, алергічні реакції, запаморочення, конвульсії), які можуть вплинути на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

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

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

Дорослі та діти віком від 12 років (з масою тіла  $\geq 40$  кг) добова доза становить 1 таблетку Медоклаву 875 мг/125 мг 2 рази на добу.

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

Тривалість лікування слід визначати за клінічною відповіддю пацієнта на лікування. Деякі інфекції (наприклад остеомиєліт) потребують тривалішого лікування.

Дозування при порушенні функції нирок.

Медоклав 875 мг/125 мг призначати лише для лікування хворих з кліренсом креатиніну більше 30 мл/хв. При нирковій недостатності з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв Медоклав 875 мг/125 мг не застосовувати.

Дозування при порушенні функції печінки.

Застосовувати з обережністю, необхідно контролювати печінкову функцію через регулярні проміжки часу. Даних для рекомендації дозування недостатньо.

Дозування для пацієнтів літнього віку.

Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна. У разі необхідності дозу коригувати залежно від функції нирок.

Таблетку слід ковтати цілою, не розжовуючи. Щоб зменшити ризик небажаного впливу Медоклаву на шлунково-кишковий тракт, препарат слід приймати на початку їди. При цьому покращується всмоктування Медоклаву.

Лікування не слід продовжувати більше 14 днів без оцінки стану хворого.

Лікування можна розпочати парентерально, а потім продовжити перорально.

Діти.

Цю форму Медоклаву застосовувати дітям віком від 12 років.

Передозування.

Передозування може супроводжуватися симптомами з боку травного тракту та порушенням водно-електролітного балансу. Ці явища лікують симптоматично, приділяючи увагу корекції водно-електролітного балансу. Повідомлялося про випадки кристалурії, що іноді можуть спричиняти ниркову недостатність (див. розділ «Особливості застосування»). Медоклав можна видалити з кровотоку шляхом гемодіалізу.

Побічні реакції.

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

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

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

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

З боку травного тракту: діарея, нудота, блювання, порушення травлення, антибіотикоасоційований коліт (включаючи псевдомембранозний коліт та геморагічний коліт), чорний волосатий язик.

Нудота частіше асоціюється з високими дозами препарату. Вищезазначені симптоми з боку травного тракту можна зменшити, якщо приймати препарат на початку прийому їжі.

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

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

У дітей такі явища виникали дуже рідко.

Симптоми захворювання виникають під час або одразу після лікування, але у деяких випадках можуть виникати через декілька тижнів після



закінчення лікування. Ці явища зазвичай мають оборотний характер. Надзвичайно рідко (рідше одного повідомлення на приблизно 4 млн призначень) спостерігалися летальні випадки, які завжди траплялися у пацієнтів з тяжким основним захворюванням або у пацієнтів, які одночасно лікуються препаратами, що мають негативний вплив на печінку.

З боку шкіри та підшкірної тканини: шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

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

З боку нирок та сечовидільної системи: інтерстиціальний нефрит, кристалурія (див. розділ «Передозування»).

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.