

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АМОКСИКЛАВ® 2X
(АМОКСИКЛАВ® 2X)

Склад:

діючі речовини: амоксицилін, кислота клавуланова;

1 таблетка містить 500 мг амоксициліну у формі тригідрату та 125 мг кислоти клавуланової у формі калієвої солі;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна;

оболонка: гідроксипропілцелюлоза, етилцелюлоза, полісорбат, триетилцитрат, тальк, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01C R02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

Чутливі мікроорганізми

Грампозитивні аероби: *Bacillus anthracis*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, інші β -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 magnus*, *Peptostreptococcus micros*, види *Peptostreptococcus*

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

Штами з можливою набутою резистентністю

Грамнегативні аероби: *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *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*, *Citrobacterfreundii*, види *Enterobacter*, *Hafnia alvei*, *Legionella pneumophila*, *Morganellamorganii*, види *Providencia*, види *Pseudomonas*, види *Serratia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica*

Інші: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, види *Chlamydia*, *Coxiella burnetti*, види *Mycoplasma*.
Фармакокінетика.

Обидва компоненти препарату (амоксицилін та кислота клавуланова) 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 препарату покращується при його застосуванні на початку їди.

Подвоєння дози препарату 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, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами:

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів.

Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (у т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β-лактамних агентів (у т.ч. цефалоспоринових, 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.

Одночасне застосування *пробенециду* не рекомендується. Пробенецид знижує ниркову канальцеву секрецію амоксициліну. Одночасне застосування з Амоксиклавом® 2X може призвести до підвищення рівня амоксициліну у плазмі крові протягом тривалого часу, проте не впливає на рівні клавуланової кислоти.

Одночасне застосування *алопуринолу* під час лікування амоксициліном може збільшити імовірність алергічних шкірних реакцій. Даних щодо одночасного застосування алопуринолу та Амоксиклаву® 2X немає.

Як і інші антибіотики, Амоксиклав® 2X може мати вплив на флору кишечника, що призводить до зменшення реабсорбції естрогенів та зменшення ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів.

Окремі повідомлення свідчать про збільшення рівня міжнародного нормалізованого співвідношення (INR) у пацієнтів, які лікуються *аценокумаролом* або *варфарином* та приймають амоксицилін. Якщо таке застосування необхідне, слід ретельно контролювати протромбінний час або рівень INR з додаванням або припиненням лікування комбінованим препаратом, що містить амоксицилін.

Амоксиклав® 2X не слід застосовувати разом із *бактеріостатичними хімотерапевтичними засобами /антибіотиками* (хлорамфенікол, макроліди, тетрацикліни або сульфонаміди), оскільки *in vitro* при таких комбінаціях спостерігався антагоністичний ефект.

Одночасне застосування Амоксиклаву® 2X і *метотрексату* може збільшити токсичність останнього (лейкопенія, тромбоцитопенія, виразкоутворення на шкірі).

При одночасному застосуванні комбінації амоксициліну з клавулановою кислотою та *мікофенолату мофетилу* повідомлялося про зниження концентрації активного метаболіту мікофенолової кислоти у плазми крові приблизно на 50 %.

Особливості застосування.

Перед початком терапії препаратом необхідно точно визначити наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до пеніцилінів, цефалоспоринів або інших алергенів.

Серйозні, а часом навіть фатальні випадки гіперчутливості (анафілактичні реакції) спостерігаються у пацієнтів під час терапії пеніциліном. Ці реакції імовірніші в осіб з аналогічними реакціями на пеніцилін у минулому. У разі виникнення алергічних реакцій слід припинити лікування препаратом і розпочати 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.

Цю лікарську форму Амоксиклаву® 2X не слід застосовувати у разі високого ризику того, що патогенне резистентними до β-лактамів, і не застосовується для лікування пневмонії, спричиненої пеніцилінрезистентними штамми *S.pneumoniae*.

Препарат не слід призначати при підозрі на інфекційний мононуклеоз, оскільки при застосуванні амоксициліну при цій патології спостерігалися випадки кореподібних висипань.

Тривале застосування препарату іноді може спричинити надмірне зростання нечутливої до Амоксиклаву® 2X мікрофлори та розвиток псевдомембранозного коліту різного ступеня вираженості. При наявності тяжкої персистуючої діареї після застосування антимікробних засобів важливо впевнитися, що вона не пов'язана з указаною патологією. Препарати, що пригнічують перистальтику, протипоказані. У разі виникнення антибіотикоасоційованого коліту лікування препаратом слід негайно припинити, звернутися до лікаря та розпочати відповідне лікування.

При довготривалому застосуванні препарату, які інших антибіотиків широкого спектра дії, можливе виникнення суперінфекції резистентними бактеріями і грибами (*Pseudomonas spp*, *Candida albicans*), що потребує припинення терапії і застосування інших препаратів.

При тривалій терапії рекомендується періодично проводити оцінку функцій органів та систем органів, включаючи ниркову, печінкову та гемопоетичну функції.

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

Зрідка у пацієнтів, які приймають Амоксиклав® 2X та пероральні антикоагулянти, може спостерігатися понаднормове подовження протромбінового часу (підвищення рівня INR). При одночасному прийомі антикоагулянтів необхідний відповідний моніторинг. Може знадобитися корекція дози пероральних антикоагулянтів для підтримки необхідного рівня антикоагуляції.

Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам з ознаками печінкової недостатності (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «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»).

Для пацієнтів з порушенням функції нирок необхідно коригувати дозу відповідно до ступеня порушення (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів зі зниженою екскрецією сечі дуже рідко може спостерігатися кристалурія, головним чином при парентеральному введенні препарату. Тому для зменшення ризику виникнення кристалурії рекомендується під час лікування високими дозами амоксициліну підтримувати адекватний баланс між випитою рідиною та виведеною сечею (див. розділ «Передозування»).

При застосуванні високих доз амоксицилін може преципітувати в катетері, введеному у сечовий міхур. У таких випадках необхідний регулярний контроль стану катетера.

При лікуванні амоксициліном для визначення рівня глюкози у сечі слід використовувати ферментативні реакції з глюкозооксидазою, оскільки інші методи можуть давати хибно-позитивні результати.

Присутність клавуланової кислоти у препараті може спричинити неспецифічне зв'язування IgG і альбуміну на мембранах еритроцитів, тому, як наслідок, можливий хибно-позитивний результат при проведенні тесту Кумбса.

Є повідомлення про хибно-позитивні 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Даних про тератогенну дію препарату немає.

В одному дослідженні у жінок з передчасним розривом оболонок плода повідомлялося, що застосування препарату може бути пов'язане з підвищенням ризику розвитку некротизуючого ентероколіту у новонароджених. Слід уникати застосування препарату під час 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.

Застосування Амоксиклаву® 2X у період годування груддю можливе тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/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.

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.

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

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

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

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

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг:

1 таблетка 500 мг/125 мг 3 рази на добу.

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

Доза від 20 мг/5 мг/кг маси тіла/добу до 60 мг/15 мг/кг маси тіла/добу, розподілена на 3 прийоми.

Оскільки таблетку не можна ділити, дітям, маса тіла яких менше 25 кг, цю форму Амоксиклаву® 2X не слід призначати.

Пацієнти літнього віку

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

Дозування при порушенні функції нирок

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

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг:

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

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

Оскільки таблетку не можна ділити, дітям віком від 6 років з масою тіла від 25 до 40 кг, кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв або дітям, які знаходяться на гемодіалізі, цю форму Амоксиклаву® 2Х не призначати.

Дозування при порушенні функції печінки

Застосовувати обережно; необхідно регулярно контролювати функцію печінки.

Таблетку слід ковтати цілою, не розжовуючи. Для оптимальної абсорбції та зменшення можливих побічних ефектів з боку травного тракту препарат слід приймати на початку їди.

Тривалість лікування визначає лікар індивідуально. Лікування не слід продовжувати більше 14 днів без оцінки стану хворого.

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

Діти.

Препарат у цьому дозуванні можна застосовувати дітям віком від 6 років з масою тіла не менше 25 кг.

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 спричинити ниркову недостатність (див. розділ «Особливості застосування»). Гемодіаліз ефективний.

Побічні реакції.

Побічні ефекти були класифіковані за частотою їх виникнення – від дуже частих до дуже рідкісних.

Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів:

дуже часто $\geq 1/10$; часто $\geq 1/100$ та $\geq 1/10$; нечасто $\geq 1/1000$ та $\geq 1/100$; рідко $\geq 1/10000$ та $\geq 1/1000$; дуже рідко $\geq 1/10000$.

Інфекції та інвазії. Часто – кандидоз шкіри та слизових оболонок. Дуже рідко – надмірне збільшення нечутливих мікроорганізмів.

Кровотворна та лімфатична системи. Рідко – оборотна лейкопенія (включаючи нейтропенію) та тромбоцитопенія. Дуже рідко – оборотний агранулоцитоз і гемолітична анемія. Збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу.

Імунна система. Дуже рідко – ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт.

Нервова система. Нечасто – запаморочення, головний біль. Дуже рідко – оборотна гіперактивність, асептичний менінгіт і судоми. Судоми можуть виникати у пацієнтів з порушеною функцією нирок або у тих, хто отримує високі дози препарату.

Травний тракт. Дорослі: Дуже часто – діарея. Часто – нудота, блювання.

Діти: Часто – діарея, нудота, блювання.

Нудота частіше асоціюється з високими дозами препарату. Вищезазначені симптоми з боку шлунково-кишкового тракту можуть бути зменшені при прийомі препарату на початку їжі.

Нечасто – порушення травлення. Дуже рідко – антибіотикоасоційований коліт (включаючи псевдомембранозний коліт і геморагічний коліт), чорний «волосатий» язик.

Гепатобіліарні реакції. Нечасто – помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ відзначається у хворих, які лікуються антибіотиками групи бета-лактамів. Дуже рідко – гепатити та холестатична жовтяниця. Ці явища виникають при застосуванні інших пеніцилінів і цефалоспоринів. Гепатити виникають головним чином у чоловіків і хворих літнього віку, їх виникнення може бути пов'язано 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 ніж 1 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.

Шкіра та підшкірні тканини. Нечасто – шкірні висипання, свербіж, кропив'янка. Рідко – поліморфна еритема. Дуже рідко – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. У разі появи будь-якого алергічного дерматиту лікування слід припинити.

Нирки та сечовидільна система. Дуже рідко – інтерстиціальний нефрит, кристалурія (див. розділ «Передозування»).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Лек Фармацевтична компанія д. д., Словенія/Lek Pharmaceuticals d. d., Slovenia.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Персоналі 47, 2391 Превальє, Словенія/Perzonalі 47, Prevalje 2391, Slovenia

(виробництво за повним циклом).

Веровшкова 57, Любляна 1526, Словенія/Verovskova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia (випуск серії).