

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АМОКСИКЛАВ® 2X
(АМОКСИКЛАВ® 2X)

Склад:

діючі речовини: амоксицилін, кислота клавуланова;

1 таблетка містить 875 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 (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору довгасті таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеними краями, насічкою і тисненням «875/125» з одного боку і тисненням «АМС» з іншого боку.

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, а також здатність інактивувати β-лактамазні ферменти, властиві мікроорганізмам, які 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 до 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 pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans* 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*.

Нечутливі мікроорганізми

Грамотригативні аероби: види *Acinetobacter*, *Citrobacterfreundii*, 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.

Фармакокінетичні параметри двох компонентів препарату тісно сполучені. Пік концентрації у сироватці крові обох компонентів досягається приблизно через 1 годину після перорального прийому препарату.

Оптимальний рівень абсорбції досягається, якщо приймати препарат на початку їди.

Подвоєння дози збільшує рівень препарату в сироватці крові приблизно удвічі.

Обидва компоненти, як клавуланат так і амоксицилін, мають низький рівень зв'язування з білками сироватки крові, приблизно 70 % з них залишаються у сироватці крові у незв'язаному стані.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування бактеріальних інфекцій у дорослих та дітей, спричинених чутливими до препарату 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 β-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.

Одночасне застосування *пробенециду* не рекомендується. Пробенецид знижує ниркову канальцеву секрецію амоксициліну. Одночасне застосування з Амоксиклавом® 2X може призвести до підвищених рівнів амоксициліну в 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.

Існують окремі дані 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.

У хворих, які лікуються *мікофенолатом мофетілом*, після початку застосування перорального амоксициліну з клавулановою кислотою може зменшитись предозова концентрація активного метаболіту мікофенолової кислоти приблизно на 50 %. Ця зміна предозового рівня може не точно відповідати зміні загальної експозиції мікофенолової кислоти.

Пеніциліни можуть зменшувати виведення *метотрексату*, що може спричинити зростання токсичності останнього.

Особливості застосування.

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

Серйозні, а часом навіть летальні випадки гіперчутливості (анафілактичні реакції) спостерігаються у пацієнтів під час терапії пеніциліном. Ці реакції імовірніші в осіб з аналогічними реакціями на пеніцилін у минулому (див. розділ «Протипоказання»). У разі виникнення алергічних реакцій слід припинити терапію Амоксицилавом® 2X 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 Амоксицилаву® 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 нього мікрофлори.

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 застосування амоксициліну.

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»).

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 препаратом слід негайно припинити, звернутися до лікаря та розпочати відповідне лікування.

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

Рідко у пацієнтів, які приймають Амоксицилав® 2X та пероральні антикоагулянти, може спостерігатися подовження протромбінового часу (підвищення рівня INR). При одночасному прийомі антикоагулянтів необхідний відповідний контроль лабораторних показників. Може знадобитися корекція дози пероральних антикоагулянтів для підтримки необхідного рівня коагуляції.

Для пацієнтів з порушенням функції нирок необхідно коригувати дозу відповідно до ступеня ниркової недостатності (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 баланс між випитою рідиною та виведеною сечею (див. розділ «Передозування»).

При лікуванні амоксициліном для визначення рівня глюкози в 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, внаслідок чого 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.

Репродуктивні дослідження на тваринах (при застосуванні доз, що у 10 разів перевищували дози для людини) пероральних і парентеральних форм Амоксиклаву® 2X не виявили ніякої тератогенної дії. В ході одного дослідження з участю жінок з передчасним розривом оболонки плода повідомлялося, що профілактичне застосування препарату може бути пов'язане з підвищенням ризику некротизуючого ентероколіту у новонароджених. Як і для 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 дітей, яких годують груддю). Відповідно у дітей, яких годують груддю, можлива поява діареї та грибкової інфекції слизових оболонок, тому годування груддю слід припинити.

Препарат 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.

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. При наявності слід звернутися до даних щодо місцевої чутливості і 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 пацієнта.

Для дорослих та дітей з масою тіла ≥ 40 кг добова доза становить 1750 мг амоксициліну/250 мг клавуланової кислоти (2 таблетки), добову дозу розподіляти на 2 прийоми.

Для дітей з масою тіла ≤ 40 кг максимальна добова доза становить 1000-2800 мг амоксициліну/143-400 мг клавуланової кислоти при призначенні як зазначено нижче.

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

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

Діти з масою тіла ≤ 40 кг

Рекомендуються дози від 25 мг/3,6 мг/кг маси тіла/добу до 45 мг/6,4 мг/кг маси тіла/добу, розподілені на 2 прийоми.

Пацієнти літнього віку

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

Дозування при порушенні функції печінки

Застосовувати з обережністю, необхідно контролювати функцію печінки через регулярні проміжки часу. Даних для рекомендацій стосовно дозування недостатньо.

Дозування при порушенні функції нирок

Препарат призначати лише для лікування хворих з кліренсом креатиніну більше 30 мл/хв. При нирковій недостатності з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв препарат не застосовувати.

Таблетку слід ковтати цілою, не розжовуючи. Якщо необхідно, таблетку можна розламати навпіл та проковтнути половинки, не розжовуючи.

Для оптимальної абсорбції та зменшення можливих побічних ефектів з боку травного тракту препарат слід приймати на початку прийому їжі.

Тривалість лікування визначати 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 не рекомендується для лікування дітей віком до 12 років.

Передозування.

Передозування може супроводжуватися симптомами з боку шлунково-кишкового тракту та розладом водно-електролітного балансу. Ці явища слід лікувати симптоматично, приділяючи увагу корекції водно-електролітного балансу. Повідомлялося про випадки кристалурії, що іноді призводили до ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»). Препарат може бути видалений з кровотоку методом гемодіалізу.

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 □ 1/10; часто □ 1/100 та □ 1/10; нечасто □ 1/1000 та □ 1/100; рідко □ 1/10000 та □ 1/1000; дуже рідко □ 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.

Алергічні реакції. 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.

Шлунково-кишковий 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 їди.

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

Гепатобілярні реакції. Нечасто – помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ відзначається у хворих, які лікуються антибіотиками групи β-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 і їх виникнення може бути пов'язане з тривалим лікуванням. У дітей такі явища виникали дуже рідко. Ознаки та симптоми захворювання виникають під час або одразу після лікування, але в деяких випадках можуть виникнути через декілька тижнів після закінчення лікування. Ці явища зазвичай мають оборотний характер. Надзвичайно рідко мають місце летальні випадки, які завжди трапляються у пацієнтів з тяжким основним захворюванням або у пацієнтів, які одночасно лікуються препаратами, що мають негативний вплив на печінку.

Шкіра та підшкірні тканини. Нечасто – шкірне висипання, свербіж, кропив'янка; рідко – поліморфна еритема; дуже рідко – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексfolіативний 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/Perzonalí 47, Prevalje 2391, Slovenia

(виробництво за повним циклом).

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