

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 Код АТХ J01C R02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Амоксицилін – напівсинтетичний антибіотик з широким спектром антибактеріальної активності проти багатьох грампозитивних і 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 структури пеніцилінів, а також здатна інактивувати бета-лактамазні ферменти, що властиві мікроорганізмам, резистентним до пеніцилінів і цефалоспоринів. Зокрема, клавуланова кислота активна щодо важливих, з клінічної точки зору, плазмідних бета-лактамаз, які часто є відповідальними за виникнення перехресної резистентності до антибіотиків. Присутність клавуланової кислоти у складі Медоклаву захищає амоксицилін від розпаду під дією ферментів бета-лактамаз і розширює спектр антибактеріальної дії амоксициліну, включаючи до нього багато мікроорганізмів, загалом резистентних до амоксициліну та інших пеніцилінів і цефалоспоринів.

Таким чином, Медоклав має властивості антибіотика широкого спектра дії і інгібітору бета-лактамаз. Мікроорганізми, наведені нижче, категоризовані відповідно до чутливості до амоксициліну/клавуланату *in vitro*.

Чутливі мікроорганізми.

Грампозитивні аероби: *Bacillus anthracis*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *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.

Грамотрикативні аероби: види *Acinetobacter*, *Citrobacter freundii*, види *Enterobacter*, *Hafnia alvei*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, види *Providencia*, види *Pseudomonas*, види *Serratia*, *Stenotrophomas maltophilia*, *Yesinia enterocolitica*.

Інші: *Chlamydia pneumonia*, *Chlamydia psittaci*, види *Chlamydia*, *Coxiella burnetti*, види *Mycoplasma*.

Усереднені фармакокінетичні параметри для амоксициліну та клавуланової кислоти.

Амоксицилін

		Усереднені фармакокінетичні параметри			
Амоксицилін	Доза амоксициліну	Середня пікова концентрація у плазмі крові, мкг/мл	T _{1/2} , години (період напіввиведення)	AUC, год/мг/л (площа під кривою «концентрація /час»)	Виведення із сечею 0-6 годин, %
Амоксицилін /клавуланова кислота 500 /100 мг	500 мг	32,2	1,07	25,5	66,5
Амоксицилін /клавуланова кислота 1000 /200 мг	1 г	105,4	0,9	76,3	77,4

Клавуланова кислота

		Усереднені фармакокінетичні параметри			
Клавуланова кислота	Доза клавуланової кислоти	Середня пікова концентрація у плазмі крові, мкг/мл	T _{1/2} , години	AUC год/ мг/л	Виведення із сечею 0-6 годин, %
Амоксицилін /клавуланова кислота 500 /100 мг	100 мг	10,5	1,12	9,2	46,0
Амоксицилін /клавуланова кислота 1000 /200 мг	200 мг	28,5	0,9	27,9	63,8

Розподіл. Після введення терапевтичної концентрації амоксициліну та клавуланової кислоти спостерігаються у тканинах та інтерстиціальній рідині. Терапевтичні концентрації обох речовин знайдені в жовчному міхурі, тканинах черевної порожнини, шкірі, жировій та м'язовій тканинах, а також у синовіальній та перитонеальній рідинах, жовчі та гної. Амоксицилін і клавуланова кислота слабо зв'язуються з білками; показники зв'язування з білками становлять 25 % для клавуланової кислоти та 18 % – для амоксициліну від загальних концентрацій їх у плазмі крові. Не встановлено кумуляції жодного з цих компонентів у будь-якому органі.

Амоксицилін, як і інші пеніциліни, може виявлятися у грудному молоці. Слідова кількість клавуланової кислоти також може бути виявлена в грудному молоці. Амоксицилін і клавуланова кислота можуть проникати крізь плацентарний бар'єр. Проте не виявлено будь-яких даних щодо порушення фертильної функції або шкідливого впливу на плід.

Виведення. Як і щодо інших пеніцилінів, основним шляхом виведення амоксициліну є ниркова екскреція, тоді як виведення клавуланату здійснюється і нирками, і позанирковими механізмами. Приблизно 60-70 % амоксициліну і 40-65 % клавуланової кислоти виділяється із сечею у незміненому стані впродовж перших 6 годин. Амоксицилін також частково виводиться із сечею у вигляді неактивної пеніцилової кислоти в кількостях, еквівалентних 10-25% застосованої дози. Клавуланова кислота значною мірою

метаболізується в організмі людини до 2,5-дигідро-4-(2-гідроксіетил)-5-оксо-1Н-пірол-3-карбоксилієвої кислоти та 1-аміно-4-гідрокси-бутан-2-ону і виділяється із сечею та фекаліями, а також у вигляді діоксиду вуглецю з повітрям, що видихається.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

- тяжкі інфекції горла, носа та вуха (такі як мастоїдит, перитонзиллярні 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. бактеріальні целюліти, 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.

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 функцій печінки в анамнезі, що було спричинено амоксициліном/клавулановою кислотою (див. розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасно застосовувати пробенецид не рекомендується. Пробенецид зменшує ниркову канальцеву секрецію амоксициліну. Одночасне застосування Медоклаву може призводити до підвищених рівнів у крові амоксициліну впродовж тривалого часу, але не клавуланової кислоти.

Одночасне застосування алопуринолу в ході лікування амоксициліном може збільшити ймовірність алергічних шкірних реакцій. Даних щодо одночасного застосування Медоклаву та алопуринолу немає. Як і інші антибіотики, Медоклав може мати вплив на флору кишечника, що призведе до зменшення реабсорбції естрогенів та зменшення ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. За даними літератури, існують окремі повідомлення про збільшення рівня міжнародного нормалізованого співвідношення (INR) у пацієнтів, які лікуються аценокумаролом або варфарином та застосовують амоксицилін. Якщо таке застосування необхідне, слід ретельно контролювати протромбіновий час або рівень міжнародного нормалізованого співвідношення з додаванням або припиненням лікування Медоклавом. Крім того, можлива корекція дози пероральних антикоагулянтів (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

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

Особливості застосування.

Перед початком терапії Медоклавом необхідно ретельно визначити наявність в анамнезі реакції гіперчутливості до пеніцилінів, цефалоспоринів або інших бета-лактамних препаратів (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Серйозні, а часом навіть летальні наслідки гіперчутливості (анафілактичні реакції) спостерігаються у пацієнтів в ході терапії пеніциліном. 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.

У хворих з порушеною функцією нирок або при застосуванні високих доз можливе виникнення судом. Медоклав необхідно відмінити при підозрі на інфекційний мононуклеоз, оскільки виникнення при цьому захворюванні кореподібного висипання може бути пов'язане з застосуванням амоксициліну.

Сумісне застосування алопуринолу в ході 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 порушенням функцій печінки.

Гепатити виникають, головним чином, у чоловіків і хворих літнього віку і їх виникнення може бути пов'язано з тривалим лікуванням препаратом. Дуже рідко такі побічні реакції можуть виникати у дітей. Ознаки та симптоми захворювання виникають в ході або одразу після лікування, але в деяких випадках можуть виникнути через декілька тижнів після закінчення лікування. Ці явища звичайно мають оборотний характер. Надзвичайно рідко спостерігалися летальні наслідки, які завжди трапляються у пацієнтів із 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 повідомлялося 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.

В ході тривалої терапії рекомендується контролювати функції органів і систем організму, включаючи нирки, печінку та систему кровотворення.

Зрідка у пацієнтів, що 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 «Побічні реакції» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

У хворих із зменшенням кількості виділеної сечі дуже рідко може виникнути кристалурія, 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. 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.

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.

Присутність клавуланової кислоти в Медоклаві може спричинити неспецифічне зв'язування IgG і альбуміну на мембранах еритроцитів, що може, як наслідок, спричинити хибно-позитивну реакцію Кумбса.

У разі необхідності парентерального введення високих доз препарату пацієнтам, які знаходяться на натрійконтрольованій дієті, слід звертати увагу на вміст натрію у розчинах.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Обмежені дані щодо застосування амоксициліну/клавуланової кислоти для лікування жінок у період вагітності не вказують на підвищений ризик виникнення вроджених вад у плода. Профілактичне застосування амоксициліну/клавуланової кислоти супроводжувалося підвищеним ризиком некротизуючого ентероколіту новонароджених. Застосування препарату у період вагітності слід уникати, за винятком тих випадків, коли лікар вважає це необхідним.

Годування груддю.

Обидва компоненти препарату проникають у грудне молоко (відомостей щодо дії клавуланової кислоти на дитину немає). У результаті можливі проноси і грибкова інфекція слизової оболонки у немовляти при грудному вигодовуванні, тому доводиться припиняти грудне вигодовування. Призначати амоксицилін/клавуланову кислоту в період годування груддю слід лише після оцінки лікарем співвідношення користь/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 проводилось. Однак виникнення таких побічних реакцій, як алергічні реакції, запаморочення, судоми, можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

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

При виборі дози Медоклаву для лікування певної інфекції необхідно враховувати:

- очікувані збудники та їх передбачувану чутливість до антибактеріальних речовин (див. розділ «Особливості застосування»);
- тяжкість і локалізацію інфекції;
- вік, масу тіла і стан функцій нирок пацієнта, як описано далі.

У разі необхідності можна застосовувати альтернативні форми Медоклаву (наприклад, з 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 визначати індивідуально. Деякі інфекції (наприклад, остеомієліт) потребують тривалішого лікування. Тривалість лікування не повинна перевищувати 14 днів без оцінки результатів застосування і клінічної картини (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування для дорослих та дітей, маса тіла яких \geq 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.

За явних клінічних ознак інфекції у післяопераційному періоді слід призначати курс лікування з внутрішньовенним або пероральним введенням препарату.

Дозування для дітей із масою тіла \leq 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 функцій нирок.

Корекція дозування базується на максимальних рекомендованих дозах амоксициліну.

Кліренс креатиніну > 30 мл/хв – корективи дозування не потрібні.

Дорослі та діти з масою тіла \geq 40 кг.

Кліренс креатиніну 10-30 мл/хв	1000/200 мг, потім – 500/100 мг 2 рази на добу
Кліренс креатиніну \square 10 мл/хв	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 \square 40 кг.

Кліренс креатиніну 10-30 мл/хв	25/5 мг/кг кожні 12 годин
Кліренс креатиніну \square 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 функцій печінки.

Обережність при дозуванні, постійний моніторинг функцій печінки з регулярними інтервалами.

Медоклав вводиться шляхом внутрішньовенних ін'єкцій (струминно) або шляхом періодичних інфузій (краплинно). Медоклав не можна вводити внутрішньом'язово.

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

Лікування Медоклавом можна починати 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 3-4 хвилин, але пізніше, ніж через 20 хвилин після розчинення.

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 2 годин після розчинення. Для введення препарату використовувати наступні інфузійні розчини: вода для ін'єкцій, 0,9 % розчину натрію хлориду або розчину 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 впродовж 3-4 хвилин після розчинення.

Будь-який невикористаний розчин слід утилізувати згідно з діючими вимогами.

Діти

Застосовувати дітям з перших днів життя.

Передозування.

Передозування може супроводжуватися симптомами з боку шлунково-кишкового тракту та розладами водного та електролітного балансу. Зазначені симптоми лікують симптоматично, з особливою увагою до корекції водно-електролітного балансу.

Може спостерігатися кристалурія амоксициліну, що іноді може призводити до ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»). Є повідомлення про преципітацію амоксициліну в сечовому катетері при застосуванні внутрішньовенного Медоклаву у високих дозах. Слід регулярно перевіряти прохідність катетера (див. розділ «Особливості застосування»). Медоклав можна видалити з кровотоку методом гемодіалізу.

Побічні реакції.

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

З боку системи крові та лімфатичної системи: оборотна лейкопенія (включаючи нейтропенію) та тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз і гемолітична анемія. Збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку імунної системи: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, синдром, схожий на сироваткову хворобу, алергічний васкуліт.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, судоми (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку судин: тромбофлебіт у місці введення препарату.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, нудота, блювання, порушення травлення, антибіотикоасоційований коліт, включаючи псевдомембранозний коліт і геморагічний коліт (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку гепатобіліарної системи: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ спостерігається у хворих, які лікуються бета-лактамами антибіотиками, гепатити та холестатична жовтяниця. Ці явища виникають при застосуванні інших пеніцилінів і цефалоспоринів (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірних тканин: шкірне висипання, свербіж, кропив'янка, поліморфна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексfolіативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (див. розділ «Особливості застосування»). У разі появи будь-якого алергічного дерматиту лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

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.

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.

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Медокемі ЛТД Medochemie LTD.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

48 Япету стріт, Ажиос Атанасіос Індустріальна зона, 4101 Ажиос Атанасіос, Лімассол, Кіпр (Завод В)/
48 Iapetou Street, Agios Athanasios Industrial Area, 4101 Agios Athanasios, Limassol, Cyprus (Factory B).