

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

КЛАВАМ (CLAVAM)

Склад:

діючі речовини: амоксицилін, clavulanic acid;

1 таблетка містить амоксициліну тригідрату еквівалентно амоксициліну 875 мг, калію клавуланату з целюлозою мікрокристалічною (1:1) еквівалентно кислоті клавулановій 125 мг;

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат, гіпромелоза, етилцелюлоза, діетилфталат, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою

Основні фізико-хімічні властивості: продовгуваті двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою білого кольору, гладенькі з обох боків.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування Амоксицилін та інгібітор ферменту. Код АТХ J01C R02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Клавам – комбінація амоксициліну, антибіотика широкого спектра антибактеріальної дії, і клавуланової кислоти, інгібітору бета-лактамаз, що утворює з ними стабільні неактивні комплексні сполуки та захищає амоксицилін від розпаду. Діє бактерицидно, пригнічує синтез бактеріальної стінки. Клавам має широкий спектр антимікробної дії.

Мікроорганізми, наведені нижче, категоризовані 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 agalacticae*, *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 *Capnophaga*, *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

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. Після прийому внутрішньо обидва активних компоненти Клаваму – амоксицилін і клавуланова кислота – швидко і повністю всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту. Абсорбція оптимальна при застосуванні препарату на початку прийому їжі. При прийомі Клаваму концентрації

амоксициліну в плазмі схожі з такими при прийомі внутрішньо еквівалентних доз одного амоксициліну. При прийомі внутрішньо терапевтичні концентрації амоксициліну і клавуланової кислоти утворюються в різних органах і тканинах, інтерстиціальній рідині легенів, органах черевної порожнини, жировій, кістковій і м'язовій тканинах, плевральній, синовіальній і перитонеальній рідинах, шкірі, жовчі, мокротинні. Амоксицилін і клавуланова кислота мають помірний ступінь зв'язування з білками плазми крові. Проведені дослідження показали, що з білками плазми зв'язується 25 % загальної кількості клавуланової кислоти і 18 % амоксициліну. Сліди клавуланової кислоти і амоксициліну спостерігаються у грудному молоці (у дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні, існує ризик сенсibiлізації без інших негативних впливів). Амоксицилін і клавуланова кислота проникають через плацентарний бар'єр (не було відмічено порушень фертильності або несприятливого впливу на плід). Метаболізуються обидва компоненти у печінці: амоксицилін – на 10 % від введеної дози, клавуланова кислота – на 50 %. Виводиться головним чином нирками (клубочкова фільтрація і канальцева екскреція): 50-78 % і 25-40 % дози амоксициліну і клавуланової кислоти відповідно виводяться в незміненому вигляді протягом перших 6 годин після прийому.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування бактеріальних інфекцій дорослих та дітей спричинених чутливими до Клаваму мікроорганізмами, таких як:

- 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 препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасно застосовувати пробенецид не рекомендується. Пробенецид зменшує ниркову канальцеву секрецію амоксициліну. Одночасне його застосування з Клавамом може призводити до підвищених рівнів у крові амоксициліну протягом тривалого часу, але не впливає на рівні клавуланової кислоти.

Одночасний прийом алопуринолу під час лікування амоксициліном може збільшувати ймовірність алергічних реакцій з боку шкіри. Даних про одночасне застосування Клаваму та алопуринолу немає.

Як і інші антибіотики, Клавам може мати вплив на флору кишечника, що призведе 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 протромбіновий час або рівень INR.

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

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

Особливості застосування.

Перед початком терапії необхідно точно визначити наявність в анамнезі реакції 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 найімовірніші в осіб з аналогічними реакціями на пеніцилін у минулому. У разі виникнення алергічних реакцій слід припинити терапію препаратом і розпочати відповідну альтернативну терапію.

У разі, 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 Клаваму не слід застосовувати у разі високого ризику того, що патогени є резистентними до β -лактамів, і не застосовується для лікування пневмонії, спричиненої пеніцилінрезистентними штамми *S. pneumoniae*

Клавам не слід призначати при підозрі на інфекційний мононуклеоз, оскільки при застосуванні амоксициліну при цій патології спостерігалися випадки кореподібного висипання.

Тривале застосування препарату іноді може спричиняти надмірне зростання нечутливої до Клаваму 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.

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

Зрідка у пацієнтів, які приймають амоксицилін і клавуланову кислоту та пероральні антикоагулянти, може спостерігатися понаднормоване подовження протромбінового часу (підвищення рівня міжнародного нормалізованого співвідношення (INR)). При одночасному прийомі антикоагулянтів необхідний відповідний моніторинг лабораторних показників. Може бути потрібна корекція дози пероральних антикоагулянтів для підтримки необхідного рівня коагуляції.

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

У хворих зі зниженою екскрецією сечі дуже рідко може виникнути кристалурія головним чином при парентеральному введенні препарату. Тому для зменшення ризику виникнення кристалурії рекомендується під час застосування високих доз 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.

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

Наявність клавуланової кислоти в Клавамі може спричинити неспецифічне зв'язування IgG і альбуміну на мембранах еритроцитів, у результаті чого можлива хибнопозитивна реакція Кумбса.

Є повідомлення про хибнопозитивні результати тестів на наявність *Aspergillus* 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 в період вагітності або годування груддю.

Під дослідження за участю вагітних жінок з передчасними пологами (передчасний розрив ембріональної оболонки) було повідомлення, що профілактичне лікування амоксициліном з клавулановою кислотою може збільшувати ризик розвитку некротичного ентероколіту у новонароджених. Як і щодо інших лікарських засобів, слід уникати застосування Клаваму під час вагітності, особливо у I триместрі, за винятком ситуацій, коли користь від застосування препарату переважає потенційний ризик для плода.

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.

Клавам 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 роботі з іншими механізмами.

Досліджень з вивчення здатності препарату впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводилось. 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 **в**різняється у різних регіонах та може змінюватись з часом. За можливості 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 пацієнта. Таблетку слід ковтати цілою, не розжовуючи. Щоб зменшити ризик небажаного впливу препарату на шлунково-кишковий тракт, таблетки слід приймати на початку їжі. При цьому покращується всмоктування препарату.

Тривалість лікування визначають індивідуально. Лікування не слід продовжувати більше 14 діб безцінки стану хворого. Деякі інфекції (наприклад остеомиєліт) потребують тривалішого лікування.

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

Лікування можна почати парентерально, а потім продовжити перорально.

Дорослі та діти віком від 12 років з масою тіла ≥ 40 кг.

Добова доза становить 1750 мг амоксициліну/250 мг клавуланової кислоти (2 таблетки), добову дозу розподіляють на 2 прийоми.

Діти з масою тіла < 40 кг.

Для дітей з масою тіла < 40 кг амоксицилін/клавуланову кислоту застосовують у відповідному дозуванні або у іншій лікарській формі. Добова доза становить від 25 мг/3,6 мг/кг маси тіла/добу до 45 мг/6,4 мг/кг маси тіла/добу розділена на 2 прийоми.

Дозування при порушенні функції нирок.

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

Дозування при порушенні функції печінки.

Застосовувати з обережністю, необхідно моніторувати печінкову функцію через регулярні проміжки часу.

Даних для рекомендації дозування недостатньо.

Дозування для пацієнтів літнього віку.

Корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна. За необхідності дозу коригують залежно від функції нирок.

Діти.

Препарат у цьому дозуванні не рекомендується для лікування дітей віком до 12 років.

Побічні реакції.

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

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

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

Неврологічні розлади: запаморочення, головний біль, оборотна гіперактивність, асептичний менінгіт, судоми. Судоми можуть виникати у пацієнтів з порушеною функцією нирок або у тих, хто отримує високі дози препарату.

З боку травного тракту: діарея, нудота (частіше асоціюється з високими дозами препарату), блювання (вищезазначені симптоми з боку шлунково-кишкового тракту можуть бути зменшені при прийомі препарату на початку їжі), порушення травлення, антибіотикоасоційований коліт (включаючи псевдомембранозний коліт і геморагічний коліт – див. розділ «Особливості застосування»), чорний «волосатий» язик.

Гепатобіліарні порушення: помірне підвищення рівня сироваткових трансаміназ (АСТ та/або АЛТ), гепатити та холестатична жовтяниця. Ці реакції виникають при застосуванні інших пеніцилінів і цефалоспоринів.

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

У дітей такі явища виникають дуже рідко.

Ознаки та симптоми захворювання виникають під час або одразу після лікування, але в деяких випадках можуть виникнути через кілька тижнів після закінчення лікування. Ці явища зазвичай мають оборотний характер. Надзвичайно рідко траплялися летальні випадки у пацієнтів з тяжким основним захворюванням або у пацієнтів, які одночасно лікувалися препаратами, що мають негативний вплив на печінку.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірне 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.

Нирки та сечовидільна система: інтерстиціальний нефрит, кристалурія (див. розділ „Передозування”).

Передозування.

Передозування може супроводжуватись симптомами з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, пронос) та розладами водного та електролітного балансу, можливі збудження, безсоння, запаморочення, інколи судоми. Зазначені симптоми лікують симптоматично, особливу увагу приділяють корекції водно-електролітного балансу.

Може спостерігатися кристалурія амоксициліну, що в деяких випадках може призводити до ниркової недостатності. Є повідомлення про преципітацію амоксициліну у сечовому катетері при застосуванні внутрішньовенно амоксициліну з клавулановою кислотою у високих дозах. Слід регулярно перевіряти прохідність катетера.

Лікування симптоматичне. Клавам можна видалити з кровотоку методом гемодіалізу.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Алкем Лабораторіз Лтд.

Місцезнаходження.

167/1, М.Г.У. Нагар, Дабхел, Даман – 396 210, Індія.