

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

### КЛАВАМ (CLAVAM)

#### Склад:

*діючі речовини:* 5 мл суспензії містять амоксициліну тригідрату, еквівалентно амоксициліну 125 мг, клавуланату калію із силоїдом (1:1), еквівалентно клавулановій кислоті 31,25 мг;  
*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), натрію цитрат, кислота лимонна, моногідрат; натрію бензоат (Е 211), ксантанова камедь, кремнію діоксид колоїдний безводний, м'ятний ароматизатор DC-117, аспартам (Е 951).

**Лікарська форма.** Порошок для оральної суспензії.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білий гранульований порошок, після розчинення у воді утворюється біла однорідна суспензія з м'ятним запахом.

#### 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 і грамнегативних мікроорганізмів. Резистентність до антибіотиків спричинена виділенням бактеріальних ферментів, які руйнують антибіотик до того, як він починає діяти на бактерію. Клавуланова кислота в Клавамі блокує ферменти β-лактамази, що відновлює чутливість патогенів до бактерицидної дії амоксициліну. Клавуланат має незначну антибактеріальну активність, але комбінація його з амоксициліном у Клавамі являє собою антибактеріальний препарат із широким спектром застосування в амбулаторній та госпітальній практиці.

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 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 influenza*, *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*, *Fusobacterium nucleatum*, види *Porphyromonas*, види *Prevotella*.

Штами з можливою набутою резистентністю

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

Грампозитивні аероби: види *Corynebacterium*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus* групи *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*, *Yesinia enterocolitica*.

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

### *Фармакокінетика.*

*Абсорбція.* Обидва компоненти Клаваму (амоксицилін і клавуланова кислота) повністю розчинні у водних розчинах при фізіологічних значеннях рН. Обидва компоненти швидко та добре абсорбуються при пероральному прийомі. Абсорбція препарату покращується при його застосуванні на початку прийому їжі. Концентрація амоксициліну в сироватці крові, що досягається при прийомі Клаваму, подібна до такої, що досягається при пероральному прийомі еквівалентних доз самого амоксициліну.

Супутній прийом пробенециду гальмує екскрецію амоксициліну, але не впливає на ниркову екскрецію клавуланової кислоти.

*Розподіл.* При внутрішньому введенні терапевтичні концентрації амоксициліну та клавуланової кислоти спостерігаються в 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 рідині, жовчі та гної. Амоксицилін і клавуланова кислота слабо зв'язуються з білками; дослідженнями встановлено, що показники зв'язування з білками становлять 25 % для клавуланової кислоти та 18 % – для амоксициліну від загальних концентрацій їх у плазмі крові.

Амоксицилін, як і інші пеніциліни, може виявлятися в грудному молоці. Слідова кількість клавуланової кислоти також може бути виявлена в грудному молоці. Будь-яких даних щодо порушення фертильної функції або шкідливого впливу на плід не виявлено.

*Виведення.* Основним шляхом виведення амоксициліну, як і інших пеніцилінів, є ниркова екскреція, тоді як виведення клавуланату здійснюється і нирками, і за допомогою позаниркових механізмів. Приблизно 60-70 % амоксициліну і 40-65 % клавуланової кислоти виділяються із сечею у незміненому вигляді протягом перших 6 годин.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Клавам показаний для лікування наступних інфекцій у дорослих та дітей:

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

Наявність клавуланової кислоти у складі Клаваму захищає амоксицилін від руйнівної дії бета-лактамаз і розширює спектр його антибактеріальної дії з включенням до нього мікроорганізмів, зазвичай резистентних до інших пеніцилінів та цефалоспоринов.

#### ***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. цефалоспоринов, 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 його застосування з Клавамом може призвести до підвищення рівня амоксициліну в крові протягом тривалого часу, проте не впливає на рівень клавуланової кислоти.

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

Одночасне застосування алопуринолу під час лікування амоксициліном може збільшити ймовірність алергічних шкірних реакцій. Даних щодо одночасного застосування Клаваму та алопуринолу немає. Як і інші антибіотики, Клавам може впливати на флору кишечника, що призведе до зменшення реабсорбції естрогенів та зменшення ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів.

Існують окремі повідомлення про збільшення рівня МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) у пацієнтів, які лікуються аценокумаролом або варфарином та приймають амоксицилін. Якщо таке застосування необхідне, слід ретельно контролювати протромбіновий час або рівень МНВ з додаванням або припиненням лікування Клавамом.

### **Особливості застосування.**

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

Серйозні, а часом навіть летальні випадки гіперчутливості (анафілактоїдні реакції) спостерігались у пацієнтів під час терапії пеніциліном. Такі реакції вірогідніше виникають у хворих з наявністю гіперчутливості до пеніцилінів в анамнезі.

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.

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

Тривале застосування препарату іноді може спричиняти надмірний ріст нечутливої до Клаваму мікрофлори. Розвиток мультіформної еритеми, асоційованої з пустулами на початку лікування, може бути симптомом гострого генералізованого екзантематозного пустульозу. У такому разі необхідно припинити лікування і в подальшому протипоказано введення амоксициліну.

Зрідка у пацієнтів, які приймають Клавам та пероральні антикоагулянти, може спостерігатися понаднормоване подовження протромбінового часу (підвищення рівня МНВ). При одночасному прийомі антикоагулянтів необхідний відповідний моніторинг. Може бути потрібна корекція дози пероральних антикоагулянтів для підтримки необхідного рівня антикоагуляції.

Клавам слід з обережністю призначати пацієнтам з дисфункцією печінки. Повідомлялось про зміни функціональних проб печінки у деяких хворих, які лікувались Клавамом.

Існують поодинокі повідомлення про холестатичну жовтяницю, яка може мати тяжкий перебіг, але звичайно є оборотною. Симптоми можуть не проявлятися до 6 тижнів після закінчення лікування.

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.

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

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

Є повідомлення про хибнопозитивні 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.

Суспензія Клавам містить аспартам – джерело фенілаланіну, тому препарат повинен з обережністю призначатися пацієнтам з фенілкетонурією.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

**Вагітність.** В ході одного дослідження за участю жінок з передчасним розривом оболонки плода повідомлялося, що профілактичне застосування Клаваму може бути пов'язано з підвищенням ризику некротизуючого ентероколіту у новонароджених. Як і при застосуванні інших лікарських засобів, слід уникати застосування препарату у період вагітності, особливо в I триместрі, крім випадків, коли, на думку лікаря, таке застосування є необхідним.

**Період годування груддю.** Обидва активні компоненти препарату екскретуються у грудне молоко (немає інформації стосовно впливу клавуланової кислоти на немовля, яке знаходиться на грудному вигодовуванні). Відповідно, у немовляти, яке знаходиться на грудному вигодовуванні, 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 іншими механізмами.** Негативного впливу на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами не спостерігалосьале слід враховувати ймовірність такого побічного ефекту, як запаморочення.

### **Спосіб застосування та дози.**

Препарат слід застосовувати згідно з офіційними рекомендаціями щодо антибіотикотерапії та даними місцевої чутливості до антибіотика за наявності. Чутливість до амоксициліну/клавуланату відрізняється у різних регіонах та може змінюватися з часом. При необхідності слід провести визначення чутливості мікроорганізму до антибіотика.

Дози препарату призначає лікар залежно від очікуваних мікроорганізмів та їх чутливості до антибактеріальних препаратів, тяжкості захворювання та локалізації інфекції, віку, маси тіла та функції нирок пацієнта.

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

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

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

Лікування не слід проводити більше 14 днів без консультації лікаря.

Лікування можна розпочати парентерально, а потім продовжити перорально.

**Дорослі та діти з масою тіла  $\geq 40$  кг:** разова доза – 500 мг/125 мг 3 рази на добу .

**Діти з масою тіла  $< 40$  кг:** від 20 мг/5 мг на 1 кг маси тіла на добу (при інфекціях легкої та середньої тяжкості) до 60 мг/15 мг на 1 кг маси тіла на добу (при тяжких інфекціях) у вигляді трьох окремих доз.

Клінічні дані щодо застосування Клаваму зі співвідношенням амоксициліну та кислоти клавуланової 4:1 дітям віком до 2 років у дозі понад 40 мг/10 мг/кг маси тіла на добу відсутні.

Клінічних даних щодо застосування Клаваму у формі суспензії для лікування дітей віком до 2 місяців немає, тому рекомендацій з дозування не існує.

**УВАГА!** Точні добові дози розраховуються відповідно до маси тіла дитини, а не її віку. Кожні 8 годин слід вводити однакові дози препарату.

### **Пацієнти літнього віку**

Коригування дози не потрібне.

### **Порушення функції нирок**

Коригування дози базується на максимальних рекомендованих дозах амоксициліну та залежить від швидкості клубочкової фільтрації. Для пацієнтів з кліренсом креатиніну понад 30 мл/хв регулювання дози не потрібне.

### **Дорослі і діти з масою тіла $\geq 40$ кг**

### **Таблиця 2**

Кліренс креатиніну (КК) 10-30 мл/хв	500 мг/125 мг 2 рази на добу
-------------------------------------	------------------------------

КК < 10 мл/хв	500 мг/125 мг 1 раз на добу
Гемодіаліз	500 мг/125 мг кожні 24 години + 500 мг/125 мг під час діалізу та після завершення процедури (оскільки концентрація амоксициліну та клавуланової кислоти у плазмі крові знижується)

Діти з масою тіла < 40 кг

Таблиця 3

КК 10-30 мл/хв	15 мг/3,75 мг/кг 2 рази на добу (максимум 500 мг/125 мг 2 рази на добу)
КК < 10 мл/хв	15 мг/3,75 мг/кг як одноразова добова доза (максимум 500 мг/125 мг)
Гемодіаліз	15 мг/3,75 мг/кг 1 раз на добу. До гемодіалізу 15мг/3,75 мг/кг, для відновлення концентрації препарату – 15 мг/3,75 мг/кг після діалізу.

### Порушення функції печінки

Препарат застосовують з обережністю. Слід регулярно контролювати функцію печінки.

### Спосіб застосування

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

Розпочинати лікування можна з парентерального введення препарату, а продовжувати формою препарату для перорального застосування.

*Приготування 100 мл суспензії:* перед застосуванням перевірити цілісність кришки, що закривається.

Струсити флакон, щоб порошок відділився від стінок і дна. Додати питну воду двома порціями (спочатку до 2/3, а потім до мітки на флаконі), струшуючи флакон кожного разу. ПЕРЕД КОЖНИМ ПРИЙОМОМ ДОБРЕ ЗБОВТАТИ.

### Діти.

Застосовують дітям віком від 2 місяців.

### Передозування.

Передозування може супроводжуватися симптомами з боку травного тракту та розладом водно-електролітного балансу. Ці явища лікують симптоматично, приділяючи увагу корекції водно-електролітного балансу. Повідомлялося про випадки кристалурії, які іноді призводили до ниркової недостатності. Клавам можна видалити з кровотоку шляхом гемодіалізу.

### Побічні реакції.

*Інфекції та інвазії:* кандидоз шкіри та слизових оболонок.

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

*З боку імунної системи:* ангіоневротичний набряк; анафілаксія; синдром, подібний до сироваткової хвороби; 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:* дорослі: діарея, нудота, блювання; діти: діарея, нудота, блювання.

Нудота частіше асоціюється з високими дозами препарату. Вищезазначені симптоми з боку травного тракту можна зменшити, якщо застосувати препарат на початку прийому їжі; порушення травлення, антибіотикоасоційований коліт (включаючи псевдомембранозний коліт і геморагічний коліт), чорний «волосатий» язик. Дуже рідко у дітей спостерігається поверхнева зміна кольору зубів. Належний догляд за порожниною рота може запобігти цьому явищу. Зміну забарвлення можна усунути шляхом чищення зубів.

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

Гепатити виникали головним чином у чоловіків і хворих літнього віку, їхнє 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 в деяких випадках можуть виникнути через декілька тижнів після закінчення лікування. Ці явища звичайно мають оборотний характер. Порушення функції печінки можуть бути тяжкими дуже рідко можуть закінчуватися летально. Майже завжди це трапляється 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 сечовидільної системи:* інтерстиціальний нефрит, кристалурія

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Після приготування суспензією зберігати протягом 7 діб при температурі 2-8С.

**Упаковка.**

По 1 флакону об'ємом 100 мл із мірним ковпачком у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Алкем Лабораторіз Лтд.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

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