

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ
ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
КСИВУЛАН, 1,2 г, порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій
(амоксицилін/клавуланова кислота)**

Ксивулан, 1,2 г, порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу Ксивулан, 1,2 г, порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій. ПУР детально описує важливі ризики лікарського засобу Ксивулан, 1,2 г, порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій, як ці ризики можна мінімізувати, а також невизначеності (відсутня інформація).

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ксивулан, 1,2 г, порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій містить необхідну інформацію для медичних працівників та пацієнтів щодо застосування лікарського засобу.

I. Лікарський засіб та його використання

Ксивулан, 1,2 г, порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій показаний для лікування наступних інфекцій у дорослих та дітей:

- 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 дорослих у таких зонах:

- шлунково-кишковий тракт;
- органи малого таза;
- голова та шия;
- жовчні шляхи.

Слід враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, та заходи з мінімізації або подальшої характеристики ризиків

Важливі ризики лікарського засобу Ксивулан, 1,2 г, порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій разом із заходами щодо мінімізації таких ризиків описані нижче.

Визначені заходи для мінімізації ризиків:

- Спеціальна інформація, така як попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного використання, у листівці-вкладці та короткій характеристиці, адресовані пацієнтам та медичним працівникам;
- Важливі поради щодо упаковки ліків;
- Правовий статус лікарського засобу: продукт відпускається тільки за рецептом.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків. Жодних додаткових заходів з мінімізації ризиків не пропонувалось.

На додаток до цих заходів здійснюються рутинні заходи з фармаконагляду, включаючи повідомлення про побічні реакції, РОЗБ, моніторинг медичної літератури та інші заходи, передбачені законодавством ЄС.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання лікарського засобу Ксивулан, 1,2 г, порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій, ще не доступна, вона вказана у списку відсутньої інформації (застосування під час вагітності та лактації, проникнення у грудне молоко).

II.A Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ризики Ксивулану, 1,2 г, порошку для розчину для ін'єкцій або інфузій – це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб можна було безпечно застосовувати лікарський засіб. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, щодо яких є достатні докази зв'язку із застосуванням Ксивулану, 1,2 г, порошку для розчину для ін'єкцій або інфузій. Потенційні ризики – це проблеми, для яких можливий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація - це інформація з безпеки лікарського засобу, яка наразі відсутня та потребує збору (застосування під час вагітності та лактації, проникнення у грудне молоко).

Резюме проблем безпеки	
Важливі ідентифіковані ризики	<ol style="list-style-type: none"> 1. Розлади імунної системи 2. Ураження шкіри та підшкірної клітковини 3. Порушення з боку крові та лімфатичної системи 4. Гепатобіліарні розлади 5. Шлунково-кишкові розлади 6. Розлади нирок і сечовивідних шляхів 7. Взаємодія з лікарськими засобами: алопуринолом, метотрексатом, пробенецидом, пероральними антикоагулянтами
Важливі потенційні ризики	<ol style="list-style-type: none"> 1. Хибнопозитивні результати лабораторних досліджень 2. Підвищений ризик кровотечі
Відсутня інформація	<ol style="list-style-type: none"> 1. Застосування під час вагітності та лактації 2. Проникнення у грудне молоко

ІІ.В Коротке резюме важливих ризиків

Важливі ідентифіковані ризики:	
Розлади імунної системи	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Докази ґрунтуються на літературних даних клінічних досліджень і звітів про випадки.</p> <p>Гострі анафілактичні реакції — це раптові, страшні та потенційно летальні реакції на різні алергени.</p> <p>Вони часто викликаються лікарськими засобами, причому найчастіше похідними пеніциліну.</p> <p>У дорослого чоловіка під час лікування стоматологічної інфекції амоксициліном з клавулановою кислотою миттєво виник свербіж та еритема, які почалися на долонях, підошвах і в області геніталій, а потім стали генералізованими. Він також скаржився на стискаючий біль у грудях без іррадіації та втрати свідомості.</p> <p>Пацієнта госпіталізували у відділення невідкладної допомоги. У нього була гіпотонія, систолічний артеріальний тиск становив 70 мм рт. ст. и его пульс ледь прощупувався. Його лікували специфічними препаратами від ангінозного болю, внутрішньовенним введенням рідини, стероїдами, антигістамінними препаратами та киснем.</p> <p>Епінефрин йому не вводили. Після покращення стану пацієнт був переведений до коронарного відділення з діагнозом ангінозний біль, який нещодавно виник із важкими гемодинамічними наслідками. Шкірний прик-тест проводили з клавулановою кислотою в концентрації 10 мг/мл і амоксициліном розведеним до концентрації (0,1 мг/мл) у зв'язку з важкою реакцією в анамнезі.</p> <p>Визначали також сироваткові специфічні IgE антитіла до амоксициліну, ампіциліну, пеніциліну та цефаклору. У пацієнта була негативна реакція на клавуланову кислоту, але він показав негайну позитивну відповідь на сильно розведену концентрацію амоксициліну.</p> <p>При проведенні прик-тесту збоку було виявлено сверблячу висипку середнім діаметром 8 мм та пов'язану з нею еритему. Пацієнт також поскаржився на негайний напад генералізованого свербіжу, який швидко минув на фоні антигістамінної терапії.</p> <p>До алергологічного відділення з побічними реакціями на амоксицилін-клавуланову кислоту направлено 9 пацієнтів, 4 жінки та 5 чоловіків, віком від 19 до 58 років (середній вік 42,4 роки). Клінічні симптоми виникли відразу (протягом 60 хвилин після прийому) у 5 пацієнтів і через 2 години у інших 4 пацієнтів.</p> <p>Симптомами, про які повідомлялося, були макулопапульозний висип у 3 пацієнтів, кропив'янка у 3 пацієнтів, кропив'янка, що супроводжувалася ангіоневротичним набряком у 2 пацієнтів, і анафілаксія (генералізована еритема зі сверблячкою, кропив'янкою та задишкою) у 1 пацієнта. У 3 пацієнтів реакція також залучала інші препарати.</p> <p>У 2 пацієнтів було залучено парацетамол і амоксицилін-клавуланову кислоту, а у третього пацієнта — парацетамол,</p>

	ацетилцистеїн і амоксицилін-клавуланову кислоту. Були проведені шкірні тести та одноразові сліпі пероральні провокаційні тести з іншими залученими препаратами з негативними результатами, і тому ці препарати були виключені як випадкові. Жоден із цих суб'єктів не повідомляв про попередні побічні реакції на препарат. Усі пацієнти раніше отримували амоксицилін-клавуланову кислоту без побічних явищ. Цей звіт зосереджений на 9 пацієнтах, у яких була діагностована алергія на клавуланову кислоту. Діагноз був поставлений на підставі результатів шкірного тесту та тесту активації базофілів з молекулою клавуланової кислоти.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику та групи ризику представлені пацієнтами, схильними до реакцій гіперчутливості (пацієнти з попередніми реакціями гіперчутливості на пеніциліни/інгібітори бета-лактамаз).
Заходи з мінімізації ризиків	Регулярні заходи з мінімізації ризиків: - Розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

Важливі ідентифіковані ризики:	
Ураження шкіри та підшкірної клітковини	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків. Дорослу жінку госпіталізували до лікарні з приводу гострого спалаху множинних гнійничкових уражень з еритематозною основою, що вражає щоки та підборіддя. Ці ураження зазначались як «болючі». Пацієнтка протягом останніх трьох днів приймала амоксицилін-клавуланову кислоту (3 г на добу) для профілактики ротової порожнини при лікуванні зубів. Враховуючи можливу алергічну реакцію на введений препарат та поширення гнійничкових уражень на все обличчя та шию протягом наступних чотирьох днів, ми замінили амоксицилін-клавуланову кислоту на інший антибіотик широкого спектру дії (ципрофлоксацин). Усунення пустульозних уражень відбулося протягом десяти днів і супроводжувалося легкими рубцями та пігментацією. На підставі тісного зв'язку між введенням амоксициліну-клавуланової кислоти та розвитком захворювання, у поєднанні зі швидким, різким покращенням, щойно це лікування було перервано, і всіма гістологічними результатами, ми вважаємо, що це незвичайний тип гострого генералізованого пустульозного висипу, нещодавно визначеного як гострий локалізований пустульозний висип викликаний застосуванням амоксицилін-клавуланової кислоти.

Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику та групи ризику включають пацієнтів, які отримували схеми лікування амоксициліном/клавулановою кислотою, для яких не проводилися патч-тести та у яких реакції з'являються через короткий час після початку терапії (2-3 дні).
Заходи з мінімізації ризиків	Регулярні заходи з мінімізації ризиків: - Розділ «Особливості застосування» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

Важливі ідентифіковані ризики: Порушення з боку крові та лімфатичної системи	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків. Дорослий чоловік звернувся до відділення невідкладної допомоги з синцями на руках і ногах після завершення повного курсу лікування амоксицилін/клавулановою кислотою 625 мг двічі на день протягом 5 днів з приводу тонзиліту. Після кількох аналізів у пацієнта діагностували тромбоцитопенію, спричинену амоксициліном/клавулановою кислотою. Пацієнта лікували кортикостероїдами протягом 3 тижнів. Він був виписаний через 3 дні стаціонарного лікування з вказівкою уникати фізичних навантажень протягом 2 тижнів. Через два тижні після виписки контрольне спостереження показало, що кількість тромбоцитів зросла. Діагноз ставився за процесом елімінації; не всі можливі тести були проведені. Хворому призначили кортикостероїди, які не показані при медикаментозно спричиненій тромбоцитопенії. Шкала Наранхо показала, що це ймовірна побічна дія амоксициліну/клавуланової кислоти.
Фактори ризику та групи ризику	До факторів ризику та груп ризику належать пацієнти з порушеннями функції печінки та довготривалими схемами лікування.
Заходи з мінімізації ризиків	Регулярні заходи з мінімізації ризиків: - Розділ «Спосіб застосування та дози» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

Важливі ідентифіковані ризики: Гепатобіліарні розлади

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків.</p> <p>Дорослий чоловік, у якого розвинувся медикаментозний гепатит після застосування амоксицилін-клавуланової кислоти для лікування хронічного риносинуситу. Після 4-тижневого курсу амоксицилін-клавуланової кислоти у пацієнта з'явився свербіж та жовтяниця. Функціональні проби печінки виявили підвищення рівня амінотрансфераз. Результат серологічного дослідження на гепатити А, В, С був негативним. Прийом амоксициліну-клавуланової кислоти було перервано та проведено консервативне лікування. Свербіж і жовтяниця поступово зникли, і у пацієнта не було довготривалих ускладнень.</p> <p>Дорослий пацієнт 40 років страждав від лихоманки з ознобом, нездужанням, болем у тілі. Йому призначили комбінацію Амоксицилін (500 мг) - клавуланова кислота (125 мг) у таблетках 625 мг, капс., Омепразол 20 мг, табл., Дуофлам (ібупрофен-парацетамол) у приватного лікаря. Дослідження крові в цей день показали відносний нейтрофільоз. Через 4 дні, оскільки полегшення не настало, а з'явилися нудота і блювота, пацієнт звернувся до того ж лікаря. Лікар відмінив комбінацію амоксицилін-клавуланова кислоти та додав таблетки хлорохіну та таблетки домперидону. Через шість днів пацієнт відчув себе краще, але через розвиток жовтяниці та шкірних висипань, свербіж по всьому тілу, він знову звернувся до того ж лікаря. Були проведені наступні аналізи. Рівень цукру в крові натщесерце 87 мг/дл, загальний білірубін 6,16 мг/дл, прямий білірубін 5,45 мг/дл, непрямий білірубін 0,71 мг/дл, Австралійський антиген (HBsAg) був негативний, лужна фосфатаза 487 ОД/л, глутамінова щавелевооцтова трансаміназа сироватки 142 ОД/л, сироваткова глутамінова піровиноградна трансаміназа - 595 ОД/л. Дослідження сечі показало наявність жовчних солей і жовчних пігментів. Лікар призначив таблетки урсодезоксихолевої кислоти 300 мг, силімарин 140 мг, таблетки сатранідазолу 300 мг, комплекс вітамінів групи В і парацетамол. Повторне застосування комбінації амоксицилін-клавуланова кислота не проводилося з етичних причин. Пізніше стан пацієнта поступово покращувався протягом 3 тижнів.</p> <p>Чоловік похилого віку був направлений з приводу ізольованої жовтяниці, яка виникла п'ять днів тому. В анамнезі хворого виявлена фістулізована сечова флегмона, аритмія серця та ортостатична гіпотензія, яку протягом кількох років лікували перорально гептамінолом та раубазин-дигідроергокрестином. Через інфекцію сечовивідних шляхів за 34 дні до появи жовтяниці йому призначили схему перорального прийому амоксициліну з клавулановою кислотою по 1,5 г/добу протягом 14 днів. Біологічні дослідження показали: гіпереозинофілію ($610/\text{мм}^3$) без будь-яких інших аномалій формули крові; загальний білірубін: 289 ммоль/літр майже повністю кон'югований; глутамінова щавелевооцтова трансаміназа: 220 МО/літр (верхня межа: 50 МО/літр); глутамінова піровиноградна трансаміназа: 350 МО/літр</p>
--	--

	<p>(верхня межа: 50 МО/літр); лужна фосфатаза: 1870 МО/літр (верхня межа: 220 МО/літр); і гамма-глутамілтрансфераза: 515 МО/літр (верхня межа: 50 МО/літр). Протромбіновий час і електрофорез білків сироватки були в нормі.</p> <p>При черезшкірній біопсії печінки виявлені ознаки холестазу в гепатоцитах з проліферацією проток без жовчних пробок. У портальних ділянках відмічено сильний запальний інфільтрат з лімфоцитів, гістіоцитів, нейтрофілів і деяких еозинофілів. За винятком еозинофілів, в деяких областях ці клітини частково інфільтрували печінкові часточки, а в інших створювали гранульоми з деякими початковими епітеліоїдними утвореннями макрофагів. Некроз гепатоцитів був незначним і мінімальним. У пацієнта з'явилася гарячка через сім днів після початку жовтяниці, і Е. солі була висіяна в сечі та крові. Розпочато шестиденне внутрішньовенне лікування мезлоциліном і амікацином, яке швидко дало ефект, а потім двотижневе пероральне лікування норфлоксацином. Протягом лікування жовтяниця поступово зникла. Печінкові проби нормалізувалися через 75 днів після початку жовтяниці. Цей тип пошкодження розширює спектр ураження печінки внаслідок даної комбінації препаратів, в основному представлений доброякісним холестатичним синдромом. Поєднання гранульом та еозинофілії сприяє імуноалергічному механізму. Оскільки відомо, що похідні пеніциліну та амоксицилін самі по собі індукують такі типи уражень, компонент амоксициліну з потенціюючим ефектом клавуланової кислоти або без нього може відігравати важливу роль. Амоксицилін-клавуланова кислота, яка продається для лікування респіраторних інфекцій та синуситів/отитів, у деяких випадках може спричинити серйозні побічні ефекти та смерть у пацієнтів різного віку, особливо якщо вони приймають комплексні схеми лікування.</p> <p>Амоксицилін-клавуланова кислота була пов'язана з медикаментозним холестатичним гепатитом у 208 пацієнтів. Серед 153 пацієнтів, які підлягали оцінці, було 106 чоловіків і 47 жінок із середнім віком 60 років. Супутні захворювання печінки та одночасний прийом інших лікарських засобів не відіграють головної ролі в розвитку захворювання. У більшості випадків інфекцію дихальних шляхів і синусит лікували амоксициліном-клавулановою кислотою із середньою тривалістю лікування 13,9 днів та часом реакції до першої появи жовтяниці в середньому 25,2 дня. Інфекція та холестаз з іншої причини у більшості пацієнтів були виключені. За лабораторними показниками ураження печінки класифікували як гепатоцелюлярне у 35 пацієнтів, холестатичне у 24 пацієнтів і змішане у 83 пацієнтів. Нормалізація печінкових ферментів спостерігалась через 11,5 тижнів після початку введення препарату (середнє); троє з 153 пацієнтів не пережили побічної дії.</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>До факторів ризику та груп ризику належать пацієнти з порушеннями функції печінки, і для всіх пацієнтів, які отримують лікування амоксициліном/клавулановою кислотою,</p>

	<p>рекомендований моніторинг показників функції печінки. Медикаментозний гепатит є рідкісним побічним ефектом амоксицилін-клавуланової кислоти. Слід з обережністю призначати цей препарат пацієнтам літнього віку та пацієнтам із захворюваннями печінки. Загалом гепатит протікає від легкого до помірного, зрідка призводить до печінкової недостатності та піддається консервативному лікуванню.</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Регулярні заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Особливості застосування» в Інструкції для медичного застосування. <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

Важливі ідентифіковані ризики:	
Шлунково-кишкові розлади	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків.</p> <p>Вплив амоксициліну/клавуланату на моторику кишківника досліджували у шести добровольців-чоловіків. Амоксицилін/клавуланат підвищував моторику тонкої кишки вночі, але не вдень, що було виміряно дуоденоюнальною манометрією. Двоє добровольців страждали водянистою діареєю після застосування амоксициліну/клавуланату. Однак це дослідження не дало переконливих доказів того, що зміна моторики викликає абдомінальні ефекти. Більш ймовірно, що обговорювані кишкові ефекти пов'язані з клавуланатом, оскільки після прийому амоксициліну спостерігається подовжений час транзиту з порожнини рота до сліпої кишки.</p> <p>Дорослий чоловік, якому призначили амоксицилін-клавуланову кислоту (875 і 125 мг відповідно двічі на день протягом 10 днів) при гострому синуситі. У хворого в анамнезі не було хронічного захворювання шлунково-кишкового тракту, не приймав антибіотиків протягом року та не приймав інших ліків. У пацієнта в анамнезі був прийом амоксициліну для профілактики в стоматології в минулому та ніколи не мав попередніх випадків діареї при застосуванні амоксициліну. Протягом 24 год від початку прийому амоксициліну-клавуланату, пацієнт відзначив появу значної кількості рідких випорожнень. Пацієнт заперечував наявність болю в животі, гарячку, тенезми або яскраво-червону кров у прямій кишці. Протягом 10-денного курсу прийому антибіотиків у пацієнта продовжувалося два-три рази послаблення кишківника. Випорожнення кишківника повернулося до початкового рівня протягом 4 днів після припинення прийому антибіотика.</p>
Фактори ризику та	Фактори ризику та групи ризику включають пацієнтів, які

групи ризику	отримують схеми лікування амоксициліном/клавулановою кислотою.
Заходи з мінімізації ризиків	Регулярні заходи з мінімізації ризиків: - Розділ «Особливості застосування» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

Важливі ідентифіковані ризики:

Розлади нирок і сечовивідних шляхів

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків.</p> <p>Кристалурія, викликана амоксициліном, є рідкісним явищем, яке може протікати безсимптомно або мати серйозні наслідки для нирок. Повідомлялося про випадок у літньої жінки зі зразком сечі, який містив велику кількість незвичайних кристалів. Ці кристали значно відрізнялися від кристалів, які найчастіше зустрічаються в сечі. Вони виглядали як ізольовані тонкі і безбарвні голки та палички з випадковим розподілом і мали загострені, прямокутні або роздвоєні кінцівки «пучки», що нагадували куц мітли, або «снопи», які були 31–236 мм завширшки та 310–527 мкм завдовжки. У поляризованому світлі всі кристали мали високе подвійне променезаломлення. Оскільки ці знахідки свідчать про можливу кристалурію, спричинену ліками, і можливість інтратубулярної преципітації кристалів і гострої ниркової недостатності, ми негайно запросили більше інформації про пацієнта. Протягом попередніх 2 днів вона отримувала пероральний прийом амоксициліну та клавуланової кислоти по 1 г тричі на день (що відповідає 43 мг/кг/день) з приводу лихоманки та діареї, а її ниркова функція була нормальною (креатинін сироватки 0,7 мг/дл, сечовина 23 мг/дл). Тому прийом препарату було припинено, і через 2 дні ми проаналізували ще один зразок сечі. Цього разу центрифугована сеча виявилася нормальною. При мікроскопії кристали не були знайдені, але гіалінові циліндри, кандиди та плоскі клітини все ще були присутні.</p> <p>Кристалурія у пацієнтів, які отримували високі дози амоксициліну, є добре відомим явищем і описується у більшості випадків пов'язаної з амоксициліном ниркової недостатності. У фармакокінетичному дослідженні внутрішньовенного введення амоксициліну шести здоровим добровольцям, Sjovalл та ін. спостерігали масивну макроскопічну кристалурію в одного з суб'єктів із низьким рН сечі та низьким діурезом, що призвело до виключення цього суб'єкта з дослідження. У цьому ж дослідженні було зроблено висновок, що на відміну від інших β-лактамних антибіотиків, нирковий кліренс амоксициліну не залежить від концентрації в плазмі крові, тобто концентрації в плазмі після</p>
--	--

	введення амоксициліну в звичайному діапазоні доз значно нижчі за ті, які необхідні для насичення канальцевої секреції. Розчинність амоксициліну в сечі людини за фізіологічних умов залежить від рН, і макроскопічна кристалурія, ймовірно, пов'язана з концентрацією амоксициліну в сечі, яка перевищує розчинність препарату у сечі, яка сама по собі залежить від рН сечі.
Фактори ризику та групи ризику	До факторів ризику та груп ризику належать пацієнти з хронічною нирковою недостатністю та з низькими значеннями рН сечі. Під час лікування амоксициліном і клавулановою кислотою рекомендується контролювати функцію нирок.
Заходи з мінімізації ризиків	Регулярні заходи з мінімізації ризиків: - Розділ «Спосіб застосування та дози» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

Важливі ідентифіковані ризики: Взаємодія з лікарськими засобами: алопуринолом, метотрексатом, пробенецидом, пероральними антикоагулянтами	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків. Інші сполуки, наприклад, алопуринол, які, як відомо, у дуже рідкісних випадках спричиняють підвищення рівня печінкових ферментів або пошкодження печінки, призначалися як супутня терапія. У більшості випадків ці препарати призначалися для довгострокового прийому, що робить причинно-наслідковий зв'язок досить малоімовірним. Але навіть у разі потенційної гепатотоксичності комбінація цих препаратів з амоксициліном-клавулановою кислотою може збільшити ризик ураження печінки, особливо у пацієнтів літнього віку, у кілька разів. Що стосується призначення комбінованих препаратів пацієнтам похилого віку, наведені дані повинні насторожити лікаря і змусити його розглядати амоксицилін-клавуланову кислоту як фактор ризику розвитку печінкової недостатності.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику та групи ризику представлені пацієнтами з печінковою або нирковою недостатністю, які отримують супутні схеми лікування, які можуть індукувати печінкову або ниркову недостатність.
Заходи з мінімізації ризиків	Регулярні заходи з мінімізації ризиків: - Розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

Важливі потенційні ризики: Хибнопозитивні результати лабораторних досліджень	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків. Високий рівень хибнопозитивних результатів тесту на галактоманнановий антиген <i>Platelia Aspergillus</i> (тест PAG) у пацієнтів, які отримували амоксицилін-клавуланат. Всього було досліджено 231 зразок сироватки від 94 пацієнтів. Для 36 пацієнтів було проведено лише одне вимірювання, тоді як інші пацієнти були протестовані більше одного разу (діапазон від 1 до 11 вимірювань). Лікування амоксициліну-клавуланатом може дати хибнопозитивний результат PAG-тесту. Це може призвести до непотрібних обстежень і невідповідного лікування. Оцінюючи результати тесту, слід мати на увазі не тільки клінічний контекст, але й режим лікування під час взяття зразка. Наші дані показують, що лікування амоксициліном-клавуланатом призводить до того, що частка хибнопозитивних результатів галактоманнанового тесту є більшою, ніж у групах порівняння.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику та групи ризику включають пацієнтів із пов'язаними схемами лікування, які можуть призвести до підвищення рівня інгібіторів β-лактамази.
Заходи з мінімізації ризиків	Регулярні заходи з мінімізації ризиків: - Розділ «Особливості застосування» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

Важливі потенційні ризики: Підвищений ризик кровотечі	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків. Загалом 52 102 користувачів аценокумаролу та 7885 користувачів фенпрокумону відповідали критеріям включення в когорту цього дослідження та внесли 139 159 людино-років спостереження. Під час спостереження 838 пацієнтів (1,4 %) були госпіталізовані з приводу кровотечі під час прийому кумаринів. З 62 різних антибіотиків, які приймали учасники дослідження, 19 були пов'язані з випадком кровотечі. З них 10 були пов'язані зі статистично значущим підвищенням ризику кровотечі. Відносний ризик кровотечі становив від трьох до п'яти для доксицикліну, амоксициліну, амоксициліну/клавуланової кислоти. Виходячи з відносних ризиків і частоти застосування, амоксицилін (окремо або з клавулановою кислотою) і доксициклін є основними

	антибіотиками, пов'язаними з великою кровотечею, якщо застосовувати їх у комбінації з кумарином.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику та групи ризику включають пацієнтів під тривалими схемами лікування антибіотиками в поєднанні з НПЗП.
Заходи з мінімізації ризиків	Регулярні заходи з мінімізації ризиків: - Розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

Відсутня інформація: Застосування під час вагітності та лактації	
Заходи з мінімізації ризиків	Регулярні заходи з мінімізації ризиків: - Розділ «Застосування під час вагітності та лактації» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

Відсутня інформація: Проникнення у грудне молоко	
Заходи з мінімізації ризиків	Регулярні заходи з мінімізації ризиків: - Розділ «Застосування під час вагітності та лактації» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

II. С. Післяреєстраційний план розвитку

II.C.1 Дослідження, що є умовою для отримання реєстраційного посвідчення

Не застосовується

II.C.2 Інші дослідження в післяреєстраційному плані розвитку

Не застосовується