

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АМОКСИКЛАВ®

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА

Амоксиклав® 625 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

## МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Амоксициллин, клавулановая кислота/ Amoxicillin, clavulanic acid

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

## ОПИСАНИЕ

Белые или почти белые, овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

## СОСТАВ

Действующие вещества: амоксициллин и клавулановая кислота.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг амоксициллина в форме тригидрата и 125 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли (соотношение 4:1).

*Вспомогательные вещества*

Ядро: кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая; оболочка: гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, полисорбат 80, триэтилцитрат, тальк, титана диоксид Е 171.

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Комбинации пенициллинов, включая ингибиторы бета-лактамаз. Код АТХ: J01CR02.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### Фармакодинамика

Амоксициллин является полусинтетическим пенициллином (бета-лактамым антибиотиком), ингибирующим один или более ферментов (часто называемых пенициллин-связывающими белками) в процессе биосинтеза пептидогликана – интегрального компонента клеточной стенки бактерий. Ингибирование синтеза пептидогликана приводит к потере прочности клеточной стенки, что обычно обуславливает лизис и гибель клеток.

Амоксициллин разрушается под действием бета-лактамаз, производимых резистентными бактериями, поэтому он неактивен в отношении микроорганизмов, вырабатывающих данные ферменты.

Клавулановая кислота является бета-лактамом, структурно схожим с пенициллинами. Она подавляет некоторые бета-лактамазы и тем самым предотвращает инактивацию амоксициллина. Сама по себе клавулановая кислота не оказывает клинически полезного антибактериального эффекта.

Время поддержания концентрации выше минимальной подавляющей ( $T > МПК$ ) признано основной детерминантой эффективности амоксициллина.

Распространенность резистентности отдельных видов характеризуется географической и временной зависимостью, в связи с чем до начала терапии желательно получить местную информацию по антибиотикорезистентности, особенно в случае тяжелых инфекций. В тех случаях, когда местные показатели антибиотикорезистентности ставят под сомнение

целесообразность применения препарата как минимум при некоторых типах инфекций, следует обратиться за помощью к соответствующим специалистам.

#### **Обычно чувствительные виды**

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные штаммы)<sup>‡</sup>, коагулаза-отрицательные стафилококки (метициллин-чувствительные), *Streptococcus agalacticae*, *Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>, *Streptococcus pyogenes* и другие бета-гемолитические стрептококки, группа *Streptococcus viridans*

Грамотрицательные аэробы: *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*

Анаэробы: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella spp.*

#### **Виды с возможным развитием приобретенной резистентности**

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecium*<sup>§</sup>

Грамотрицательные аэробы: *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*

#### **Виды с естественной резистентностью**

Грамотрицательные аэробы: *Acinetobacter sp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter sp.*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas sp.*, *Serratia sp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*

Другие микроорганизмы: *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*

<sup>§</sup> Естественная промежуточная чувствительность в отсутствие приобретенного механизма резистентности.

<sup>‡</sup> Все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к амоксициллину/клавулановой кислоте.

<sup>1</sup> Инфекции, вызываемые пенициллин-резистентными штаммами *Streptococcus pneumoniae*, не следует лечить данной лекарственной формой препарата.

<sup>2</sup> В некоторых странах ЕС выявлены штаммы со сниженной чувствительностью, встречающиеся с частотой выше 10%.

#### **Фармакокинетика**

Амоксициллин и клавулановая кислота полностью растворяются в воде при физиологическом уровне pH. Оба компонента быстро и хорошо всасываются после приема внутрь. При приеме внутрь биодоступность амоксициллина и клавулановой кислоты достигает приблизительно 70%. Профили концентраций обоих компонентов в плазме аналогичны, время достижения пиковой концентрации ( $T_{max}$ ) для каждого вещества составляет примерно один час.

У здоровых добровольцев при приеме комбинированных таблеток 500 мг/125 мг два раза в день натощак максимальные концентрации в сыворотке ( $C_{max}$ ) составляли  $7,19 \pm 2,26$  мкг/мл для амоксициллина и  $2,40 \pm 0,83$  мкг/мл для клавулановой кислоты. Время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови ( $T_{max}$ ) составляло 1,5 часа (диапазон 1,0-2,5) для амоксициллина и 1,5 часа (диапазон 1,0-2,0) для клавулановой кислоты. Средние значения показателя  $T_{1/2}$  составляли  $1,15 \pm 0,20$  часа для амоксициллина и  $0,98 \pm 0,12$  часа для клавулановой кислоты.

Около 25% от общего содержания клавулановой кислоты в плазме и 18% от общего содержания амоксициллина в плазме находится в связанном с белками состоянии. После внутривенного введения амоксициллин и клавулановая кислота обнаруживаются в желчном пузыре, тканях брюшной стенки, коже, жировой ткани, мышечной ткани, синовиальных и перитонеальных жидкостях, желчи и гное. Амоксициллин лишь в незначительной степени проникает в спинномозговую жидкость.

Амоксициллин попадает в грудное молоко. Клавулановая кислота определяется в грудном молоке в следовых количествах. И амоксициллин, и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер.

Амоксициллин частично выводится с мочой в форме неактивной пеницилловой кислоты (не более 10-25% от исходной дозы). Клавулановая кислота интенсивно метаболизируется в организме человека, выводится с мочой и калом, а также в форме углекислого газа с выдыхаемым воздухом.

Основным путем выведения амоксициллина являются почки, в то время как клавулановая кислота выводится из организма с помощью почечных и внепочечных механизмов.

#### Возраст

Период полувыведения амоксициллина аналогичен у детей в возрасте от трех месяцев до двух лет, детей более старшего возраста и взрослых лиц. У очень маленьких детей (включая недоношенных новорожденных) в первую неделю жизни препарат не должен применяться чаще двух раз в день в связи с незрелостью почечного пути экскреции. Пожилым лицам дозу подбирают с осторожностью ввиду возможного снижения функции почек и при необходимости регулярно проверяют работу почек.

#### Нарушение функции почек

Общий плазменный клиренс амоксициллина и клавулановой кислоты уменьшается пропорционально снижению почечной функции. Снижение клиренса более выражено для амоксициллина, чем для клавулановой кислоты, так как доля амоксициллина, выводимая почками, выше. При почечной недостаточности дозы подбирают таким образом, чтобы избежать чрезмерного накопления амоксициллина при поддержании адекватных уровней клавулановой кислоты (см. «Дозы и способ применения»).

#### Печеночная недостаточность

Пациентам с печеночной недостаточностью препарат назначают с осторожностью и регулярно контролируют функцию печени.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Амоксиклав показан для лечения следующих инфекций у взрослых и детей:

- острый бактериальный синусит (диагностированный надлежащим образом);
- острый средний отит;
- обострение хронического бронхита (диагностированное надлежащим образом);
- внебольничная пневмония;
- цистит;
- пиелонефрит;
- инфекции кожи и мягких тканей, в частности воспаление подкожной клетчатки, раны от укусов животных, тяжелый абсцесс зуба с распространенной флегмоной;
- инфекции костей и суставов, в частности остеомиелит.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Повышенная чувствительность к действующим или вспомогательным веществам препарата, а также к любым пенициллинам.

Тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) на другие бета-лактамы препараты (напр., цефалоспорины, карбапенемы или монобактамы) в анамнезе.

Желтуха или другое поражение печени на фоне применения амоксициллина/клавулановой кислоты в анамнезе.

### **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему применению антибактериальных средств.

До начала терапии проводят тщательный сбор анамнеза на предмет реакций повышенной чувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие бета-лактамы препараты.

На фоне терапии пенициллинами наблюдались серьезные и иногда летальные реакции повышенной чувствительности (анафилактоидные реакции). Они с наибольшей вероятностью развиваются у пациентов с реакциями повышенной чувствительности на пенициллины и с атопией в анамнезе. В случае развития аллергической реакции терапию Амоксиклавом прекращают, взамен назначают другие подходящие антибактериальные препараты.

В случаях доказанной восприимчивости возбудителей инфекции к амоксициллину рассматривают переход с Амоксиклава на амоксициллин в соответствии с официальными руководствами.

Данная лекарственная форма препарата непригодна для применения, если существует высокий риск того, что предполагаемые возбудители обладают сниженной чувствительностью или резистентностью к бета-лактамам, не опосредованной бета-лактамазами, чувствительными к ингибирующему действию клавулановой кислоты. Данную лекарственную форму препарата не следует применять для лечения инфекций, вызванных резистентными к пенициллину *S. pneumoniae*.

У пациентов с нарушенной почечной функцией или получающих высокодозную терапию возможно развитие судорог (см. «Побочное действие»).

Терапии Амоксиклавом следует избегать при подозрении на инфекционный мононуклеоз, так как после применения амоксициллина на фоне указанного заболевания наблюдалось появление кореподобной сыпи.

Одновременное применение аллопуринола во время лечения амоксициллином потенциально повышает вероятность кожных аллергических реакций.

Длительное применение Амоксиклава может привести к чрезмерному размножению невосприимчивых микроорганизмов.

Развитие генерализованной эритемы с лихорадкой и образованием пустул в начале терапии является потенциальным симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза. Такая реакция требует прекращения терапии Амоксиклавом и является противопоказанием к последующему применению амоксициллина.

Лечение пациентов с печеночной недостаточностью проводят с осторожностью. Нежелательные явления со стороны печени наблюдались преимущественно у мужчин и пожилых пациентов и потенциально связаны с длительным лечением. Эти нежелательные явления в очень редких случаях наблюдались у детей. Во всех группах пациентов признаки и симптомы обычно развиваются во время или вскоре после лечения, однако в некоторых случаях они проявляются только через несколько недель после прекращения терапии. Обычно они носят обратимый характер. Могут развиваться тяжелые нежелательные явления со стороны печени, чрезвычайно редко со смертельным исходом. Они практически всегда наблюдались среди пациентов с серьезными основными заболеваниями или принимавших сопутствующие лекарственные препараты, способные поражать печень.

Случаи антибиотико-ассоциированного колита, наблюдаемые на фоне терапии практически всеми антибактериальными препаратами, могут варьировать по тяжести от легких до угрожающих жизни. Поэтому важно предположить этот диагноз у пациентов с диареей во время или после любого курса антибиотикотерапии. В случае развития антибиотико-ассоциированного колита следует немедленно прекратить терапию Амоксиклавом, обратиться к врачу и начать соответствующее лечение. В данной ситуации противопоказан прием лекарственных средств, угнетающих перистальтику.

Во время длительной терапии рекомендована периодическая оценка функций различных систем органов, включая почки, печень и органы кроветворения.

В редких случаях на фоне приема препарата отмечалось удлинение протромбинового времени. При одновременном приеме антикоагулянтов обязателен надлежащий контроль показателей свертывания. Может потребоваться коррекция дозы оральных антикоагулянтов для достижения желаемого уровня антикоагуляции.

У пациентов с почечной недостаточностью обязательна коррекция дозы в соответствии с уровнем недостаточности (см. «Дозы и способ применения»).

У пациентов со сниженным диурезом в редких случаях наблюдалась кристаллурия, преимущественно на фоне парентеральной терапии. Во время высокодозной терапии амоксициллином рекомендовано достаточное потребление жидкости и контроль диуреза с целью снижения вероятности амоксициллин-ассоциированной кристаллурии. У пациентов с установленным в мочевом пузыре катетером обязательно регулярно контролировать его проходимость.

При необходимости оценки уровня глюкозы в моче во время лечения амоксициллином необходимо пользоваться ферментативными методами с глюкозооксидазой, так как неферментативные методы иногда дают ложноположительные результаты.

Наличие клавулановой кислоты в Амоксиклаве может вызвать неспецифическое связывание IgG и альбумина мембранами эритроцитов, что может обусловить ложноположительные результаты пробы Кумбса.

Наблюдались случаи положительных результатов иммуноферментного анализа (ИФА) на *Aspergillus* у пациентов, получавших препарат, у которых в последующем определено отсутствие вызванных *Aspergillus* инфекций. Отмечались перекрестные реакции с неаспергиллезными полисахаридами и полифуранозами в рамках теста ИФА на *Aspergillus*. Положительные результаты анализов у пациентов, принимающих Амоксиклав, должны интерпретироваться с осторожностью и подтверждаться другими диагностическими методами.

## **БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ**

Ограниченные данные по применению препарата в период беременности не указывают на повышенный риск врожденных аномалий. У женщин с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек выявлена потенциальная связь профилактического лечения амоксициллином/клавулановой кислотой с повышенным риском некротического энтероколита у новорожденных. Следует избегать применения препарата в период беременности, если врач не считает лечение необходимым.

Оба действующих вещества выделяются в грудное молоко (данные по влиянию клавулановой кислоты на детей, находящихся на грудном вскармливании, отсутствуют). У вскармливаемых грудью детей возможно развитие диареи и грибковых инфекций слизистых оболочек, что может потребовать прекращения грудного вскармливания. Терапия препаратом в период грудного вскармливания возможна лишь после оценки соотношения пользы и риска лечащим врачом.

## **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К УПРАВЛЕНИЮ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТЕ С МЕХАНИЗМАМИ**

Влияние на способность к управлению транспортом и работе с механизмами не исследовалось. Однако возможно развитие нежелательных эффектов (например, аллергических реакций, головокружения, судорог), потенциально влияющих на выполнение данных функций.

## **ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ**

Дозы отражают содержание амоксициллина и клавулановой кислоты.

При выборе дозы для лечения конкретных инфекций учитывают следующие факторы:

- предполагаемые возбудители и их возможная восприимчивость к антибактериальным препаратам;
- тяжесть и локализация инфекции;
- возраст, вес и функция почек, как указано далее.

Применение других лекарственных форм препарата (например, с более высокими дозами амоксициллина и (или) с другим соотношением доз амоксициллина/клавулановой кислоты) рассматривается по мере необходимости.

При приеме данного препарата в рекомендованных ниже дозах взрослые и дети с массой тела > 40 кг будут получать общую суточную дозу 1500 мг амоксициллина/375 мг клавулановой кислоты, а дети с массой тела < 40 кг будут получать максимальную суточную дозу 2400 мг амоксициллина/600 мг клавулановой кислоты. При необходимости в более высокой суточной дозе амоксициллина рекомендуется выбрать другую лекарственную форму препарата во избежание приема чрезмерно высоких суточных доз клавулановой кислоты.

Длительность терапии определяется ответом на лечение. Некоторые инфекции (например, остеомиелит) требуют более длительного лечения. Продолжительность лечения не должна превышать 14 дней без пересмотра (см. информацию о длительной терапии в разделе «Особые указания и меры предосторожности»).

Взрослые и дети с массой тела > 40 кг

Одна таблетка три раза в сутки.

Дети с массой тела < 40 кг

Доза от 20 мг/5 мг/кг/сутки до 60 мг/15 мг/кг/сутки, разделенная на три приема.

Для лечения детей используют препарат в виде таблеток, суспензии. Для лечения детей в возрасте до шести лет предпочтительно использовать суспензию.

Клинические данные о применении лекарственных форм препарата с соотношением активных компонентов 4:1 в дозах выше 40 мг/10 мг/кг/сутки для лечения детей в возрасте до двух лет отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Дозу корректируют исходя из максимальной рекомендуемой дозы амоксициллина.

Пациентам с клиренсом креатинина более 30 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг

Клиренс креатинина: 10-30 мл/мин	1 таблетка два раза в сутки.
Клиренс креатинина: < 10 мл/мин	1 таблетка один раз в сутки.
Гемодиализ	1 таблетка каждые 24 часа плюс 500 мг/125 мг во время диализа и еще одна такая же доза в конце диализа (так как концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке на фоне диализа снижаются).

Дети с массой тела < 40 кг

Клиренс креатинина: 10-30 мл/мин	15 мг/3,75 мг/кг два раза в сутки (максимально 500 мг/125 мг два раза в сутки).
Клиренс креатинина: < 10 мл/мин	15 мг/3,75 мг/кг один раз в сутки (максимально 500 мг/125 мг).
Гемодиализ	15 мг/3,75 мг/кг один раз в сутки. Перед гемодиализом 15 мг/3,75 мг/кг. Для восстановления соответствующих концентраций препарата в крови после гемодиализа принять еще одну дозу 15 мг/3,75 мг/кг.

Пациенты с нарушением функции печени

Применять с осторожностью. Регулярно контролировать функцию печени.

(см. «Противопоказания» и «Особые указания и меры предосторожности»).

### **Способ применения**

Для приема внутрь. Принимать непосредственно перед едой, чтобы свести к минимуму возможное проявление желудочно-кишечной непереносимости и оптимизировать всасывание амоксициллина/клавулановой кислоты.

Лечение можно начать с парентеральной формы препарата, следуя указаниям прилагаемой к ней инструкции, и продолжить лекарственной формой для приема внутрь.

### **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Для классификации частоты развития нежелательных эффектов использовались следующие категории: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечастые (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редкие (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), очень редкие ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестной частоты (оценка по доступным данным не представляется возможной).

Самые частые нежелательные реакции на прием препарата: диарея, тошнота и рвота.

#### Инфекционные и паразитарные заболевания

*Частые:* кандидоз кожи и слизистых оболочек.

*Неизвестной частоты:* чрезмерное размножение невосприимчивых микроорганизмов.

#### Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

*Редкие:* обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения.

*Неизвестной частоты:* обратимый агранулоцитоз, гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени.

#### Нарушения со стороны иммунной системы

*Неизвестной частоты:* ангионевротический отек, анафилаксия, сывороточноподобный синдром, аллергический васкулит.

#### Нарушения со стороны нервной системы

*Нечастые:* головокружение, головная боль.

*Неизвестной частоты:* обратимая гиперактивность, судороги, асептический менингит.

#### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

*Очень частые:* диарея.

*Частые:* тошнота (чаще она связана с применением внутрь высоких доз; желудочно-кишечные реакции можно свести к минимуму, если принимать препарат в начале приема пищи), рвота.

*Нечастые:* несварение.

*Неизвестной частоты:* антибиотико-ассоциированный колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит, см. «Особые указания и меры предосторожности»), «чёрный волосатый» язык.

#### Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

*Нечастые:* повышение уровней АСТ и/или АЛТ (умеренное повышение отмечено у пациентов, получавших лечение антибиотиками класса бета-лактамов, однако значимость этих наблюдений неизвестна).

*Неизвестной частоты:* гепатит, холестатическая желтуха (эти нежелательные явления наблюдались на фоне применения других пенициллинов и цефалоспоринов, см. «Особые указания и меры предосторожности»).

#### Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

В случае развития любой кожной аллергической реакции лечение прекращают.

*Нечастые:* кожная сыпь, зуд, крапивница.

*Редкие:* многоформная эритема.

*Неизвестной частоты:* синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

#### Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

*Неизвестной частоты*: интерстициальный нефрит, кристаллурия.

### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Возможно развитие желудочно-кишечных симптомов, а также нарушение водно-электролитного баланса. Наблюдались случаи амоксициллин-ассоциированной кристаллурии, иногда приводящей к почечной недостаточности.

У пациентов с нарушенной почечной функцией или у получающих высокодозную терапию могут развиваться судороги.

Амоксициллин осаждается в мочевых катетерах, преимущественно после внутривенного введения больших доз. Необходимо регулярно контролировать проходимость катетеров.

По поводу желудочно-кишечных симптомов может проводиться симптоматическое лечение, наряду с восстановлением водно-электролитного баланса.

Амоксициллин и клавулановая кислота могут выводиться из организма путем гемодиализа.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

#### *Оральные антикоагулянты*

Описаны случаи повышения международного нормализованного отношения у пациентов, получающих поддерживающую терапию аценокумаролом или варфарином на фоне назначенного курса амоксициллина. При необходимости одновременного назначения препаратов тщательно контролируют протромбиновое время или международное нормализованное отношение в начале и после прекращения лечения амоксициллином. Может потребоваться коррекция дозы оральных антикоагулянтов.

#### *Метотрексат*

Пенициллины могут снижать экскрецию метотрексата, что может привести к повышению токсичности.

#### *Пробенецид*

Одновременное применение пробенецида не рекомендуется. Он снижает почечную канальцевую секрецию амоксициллина. Одновременное применение пробенецида с Амоксиклавом может привести к повышению уровней амоксициллина (но не клавулановой кислоты) в крови и более длительному их поддержанию.

#### *Микофенолата мофетил*

У пациентов, принимающих микофенолата мофетил, после начала применения перорального препарата амоксициллина и клавулановой кислоты наблюдалось примерно 50% снижение концентрации активного метаболита – микофеноловой кислоты (МФК) – перед приемом следующей дозы микофенолата мофетила. Такое изменение концентрации МФК перед приемом очередной дозы может не свидетельствовать об изменении общей экспозиции МФК. В связи с этим при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата обычно нет необходимости в изменении дозы микофенолата мофетила. Тем не менее, во время такой комбинированной терапии и некоторое время после окончания антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение.

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Во флаконах (янтарное фасонное стекло, гидролитический класс III) с алюминиевой закручивающейся крышечкой, с нанесенным защитным покрытием, в коробке по 15 или 21 таблетке, покрытой пленочной оболочкой. Во флакон помещен осушитель.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить при температуре не выше 25°C.

Флакон должен быть плотно закрытым.



**Вложенный во флакон осушитель красного цвета несъедобен.**

**СРОК ГОДНОСТИ**

2 года. Не использовать по окончании срока годности, указанного на упаковке.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускается по рецепту.

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения,  
произведено на участке Персонали 47, Превалье, Словения.

**ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Апрель 2014 г.