	РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ» г. Минск, Республика Беларусь	МОДУЛЬ 1
	АМКЛАВ, ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ, 250 МГ + 125 МГ	

1.3. Общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка

1.3.1. Проект общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша)

1.3.1.2 Проект общей характеристики лекарственного препарата

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АМКЛАВ, 250 мг/125 мг, таблетки, покрытые оболочкой.

Международное непатентованное наименование

Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит *действующие вещества*: амоксициллин (в виде амоксициллина тригидрата) – 250 мг, клавулановая кислота (в виде калия клавуланата с микрокристаллической целлюлозой (1:1)) – 125 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Таблетки белого с желтоватым оттенком цвета, двояковыпуклой формы, покрытые оболочкой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат показан для лечения следующих инфекций у взрослых и детей (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.1):

- острый бактериальный синусит (диагностированный надлежащим образом);
- цистит;
- пиелонефрит;
- инфекции кожи и мягких тканей, в частности, флегмона, укусы животных, тяжелый дентальный абсцесс с распространяющейся флегмоной.

Следует принимать во внимание официальные руководства по рациональному использованию антибактериальных препаратов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Расчет дозы ведется по амоксициллину и клавулановой кислоте, за исключением случаев, когда расчет дозы ведется по каждому компоненту в отдельности.

При подборе дозы следует учитывать следующие факторы: вероятные патогены и их ожидаемую чувствительность к антибактериальным препаратам (см. раздел 4.4); степень тяжести и локализацию инфекции; возраст, массу тела и состояние почечной функции пациента.

При необходимости следует рассмотреть возможность применения других лекарственных форм препарата (в том числе с более высоким содержанием амоксициллина и/или другим соотношением амоксициллина/клавулановой кислоты) (см. разделы 4.4 и 5.1).

Для взрослых и детей с массой тела ≥ 40 кг общая суточная доза составляет 750 мг амоксициллина и 375 мг клавулановой кислоты при применении в соответствии с приведенными ниже рекомендациями. При необходимости применения более высоких доз амоксициллина следует использовать препарат с более высоким содержанием амоксициллина и/или другим соотношением амоксициллина и клавулановой кислоты

во избежание приема чрезмерно высокой дозы клавулановой кислоты (см. разделы 4.4 и 5.1).

Лечение не следует продолжать дольше 14 дней без пересмотра клинической ситуации.

Взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг

Одна таблетка три раза в сутки.

Дети с массой тела <40 кг

Данный препарат не рекомендуется для детей с массой тела менее 40 кг.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Дозу следует корректировать, исходя из максимально рекомендуемой дозы амоксициллина.

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

Взрослые и дети ≥ 40 кг

КК: 10–30 мл/мин	250 мг/125 мг два раза в сутки
КК <10 мл/мин	250 мг/125 мг один раз в сутки
Гемодиализ	2 таблетки по 250 мг/125 мг каждые 24 часа. Дополнительно назначают по 2 таблетки по 250 мг/125 мг во время и после диализа (для компенсации снижения сывороточной концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты).

Дети с массой тела <40 кг

У детей с массой тела <40 кг и клиренсом креатинина менее 30 мл/мин прием препарата Амклав в соотношении амоксициллина и клавулановой кислоты 2:1 не рекомендуется, поскольку коррекция дозы невозможна. У таких пациентов рекомендуются препараты в соотношении амоксициллина и клавулановой кислоты 4:1.

Пациенты с нарушением функции печени

Лечение следует проводить с осторожностью, при регулярном мониторинге функции печени (см. разделы 4.3 и 4.4).

Способ применения

Для приема внутрь.

Для минимизации потенциально возможных нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта препарат следует принимать вместе с едой.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующим веществам или пенициллинам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Амклав не следует принимать пациентам, имеющим аллергию на лецитин соевый, сою или арахис;
- наличие в анамнезе тяжелой реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксии) на другие бета-лактамы (например, цефалоспорины, карбапенемы или монобактамы);
- наличие в анамнезе желтухи или нарушения функции печени, развившихся на фоне применения комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты (см. раздел 4.8).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом лечения амоксициллином/клавулановой кислотой необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на

пенициллины, цефалоспорины или другие бета-лактамы (см. разделы 4.3 и 4.8).

Были получены сообщения о развитии серьезных, иногда летальных реакций гиперчувствительности (включая анафилактические и тяжелые кожные нежелательные реакции), у пациентов, получающих терапию пенициллином.

Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса (аллергического острого коронарного синдрома), серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда (см. раздел 4.8). Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллины, и у лиц с атопией. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение амоксициллином/клавулановой кислотой и начать соответствующую альтернативную терапию.

О синдроме лекарственного энтероколита сообщалось главным образом у детей, получавших амоксициллин (см. раздел 4.8). Это аллергическая реакция с ведущим симптомом повторяющейся рвоты, возникающей через 1-4 часа после приема препарата, при отсутствии кожных аллергических реакций или респираторных симптомов. Дополнительные симптомы могут включать боль в животе, диарею, гипотензию или лейкоцитоз с нейтрофилией. Были тяжелые случаи, включая прогрессирование до шока.

В случае доказанной восприимчивости возбудителей инфекции к амоксициллину следует рассмотреть возможность перехода с терапии амоксициллином/клавулановой кислотой на терапию амоксициллином в соответствии с официальными руководствами.

Амклав в дозировке 250 мг/125 мг не следует применять в случаях, когда существует высокий риск того, что предполагаемые патогены обладают сниженной чувствительностью или устойчивостью к бета-лактамам, которая не опосредована бета-лактамазами, ингибируемыми клавулановой кислотой (например, штаммами *S. pneumoniae*, устойчивыми к пенициллину).

У пациентов с нарушением функции почек или при приеме высоких доз препарата могут возникать судороги (см. раздел 4.8).

Назначение амоксициллина/клавулановой кислоты при подозрении на инфекционный мононуклеоз не рекомендуется, поскольку у таких пациентов после применения амоксициллина отмечается кореподобная сыпь.

Сочетанное применение аллопуринола и амоксициллина повышает риск возникновения кожных аллергических реакций.

Длительный прием может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

Генерализованная эритема с лихорадкой и пустулами в начале лечения может быть симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза (ОГЭП) (см. раздел 4.8). Возникновение данной реакции требует отмены препарата и является противопоказанием к дальнейшему применению амоксициллина.

Комбинацию амоксициллина/клавулановой кислоты следует с осторожностью применять у пациентов с признаками нарушения функции печени (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.8).

Нежелательные реакции со стороны печени наблюдались, главным образом, у мужчин и пациентов пожилого возраста и могут быть связаны с длительной терапией. Данные нежелательные реакции очень редко наблюдаются у детей. Признаки и симптомы нарушения функции печени обычно встречаются во время или сразу по окончании терапии, однако в отдельных случаях могут не проявляться в течение нескольких недель после завершения терапии. Как правило, они являются обратимыми. Нежелательные реакции со стороны печени могут быть тяжелыми, в исключительно редких случаях возможен летальный исход. Почти во всех случаях это были лица с

серьезной сопутствующей патологией или лица, получавшие одновременно потенциально гепатотоксичные препараты (см. раздел 4.8).

Случаи антибиотико-ассоциированного колита, наблюдаемые на фоне терапии практически всеми антибактериальными препаратами, включая амоксициллин, могут варьировать по тяжести от легких до угрожающих жизни (см. раздел 4.8). Поэтому следует рассмотреть возможность данного диагноза у пациентов, у которых в ходе лечения или после введения любых антибиотиков развивается диарея. В случае развития антибиотико-ассоциированного колита следует немедленно прекратить прием амоксициллина/клавулановой кислоты, проконсультироваться с врачом и начать соответствующее лечение. В данной ситуации применение препаратов, угнетающих перистальтику, противопоказано.

Во время длительной терапии амоксициллином/клавулановой кислотой рекомендуется периодическая оценка функций систем органов, включая функцию почек, печени и органов кроветворения.

У пациентов, получавших комбинацию амоксициллина и клавулановой кислоты, в редких случаях наблюдалось удлинение протромбинового времени. При совместном назначении комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты с антикоагулянтами необходимо проводить соответствующий мониторинг. Для поддержания желаемого уровня антикоагуляции может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта (см. разделы 4.5 и 4.8).

У пациентов с нарушениями функции почек дозу препарата следует корректировать соответственно степени нарушения (см. раздел 4.2).

У пациентов со сниженным диурезом в очень редких случаях сообщалось о развитии кристаллурии (включая острое повреждение почек), преимущественно при парентеральном применении препарата. Во время приема высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для уменьшения вероятности образования кристаллов амоксициллина. У пациентов с установленным в мочевом пузыре катетером следует регулярно проверять его проходимость (см. разделы 4.8 и 4.9).

В ходе лечения амоксициллином при необходимости проведения тестов на наличие глюкозы в моче следует использовать ферментативные методы с глюкозооксидазой в связи с возможностью получения ложноположительного результата при использовании неферментативных методов.

Наличие клавулановой кислоты в препарате может вызывать неспецифическое связывание IgG и альбумина мембранами эритроцитов, что может приводить к ложноположительному результату теста Кумбса.

Имеются сообщения о положительных результатах иммуноферментного анализа (ИФА) на *Aspergillus* у пациентов, получавших амоксициллин/клавулановую кислоту, у которых в последующем определено отсутствие инфекций, вызванных *Aspergillus*. Отмечались перекрестные реакции с неаспергиллезными полисахаридами и полифуранозами в рамках теста ИФА на *Aspergillus*. Таким образом, положительные результаты тестов у пациентов, принимающих комбинацию амоксициллина/клавулановой кислоты, должны интерпретироваться с осторожностью и подтверждаться другими диагностическими методами.

Вспомогательные вещества

Амклав содержит лецитин соевый. Пациентам, имеющим аллергию на арахис или сою, не следует принимать данный препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пероральные антикоагулянты

Пероральные антикоагулянты и антибиотики из группы пенициллинов широко используются в клинической практике без сообщений об их взаимодействии. Однако в литературе описаны случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости одновременного применения следует тщательно контролировать протромбиновое время или МНО при назначении или отмене амоксициллина. Кроме того, может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов (см. разделы 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Пенициллины могут снижать экскрецию метотрексата, приводя к потенциальному повышению токсичности.

Пробенецид

Не рекомендуется применять амоксициллин одновременно с пробенецидом. Пробенецид снижает секрецию амоксициллина в почечных канальцах. Одновременное применение пробенецида и амоксициллина может приводить к устойчивому и длительному повышению в крови концентрации амоксициллина, но не клавулановой кислоты.

Микофенолата мофетил

У пациентов, получавших микофенолата мофетил, после начала применения внутрь комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой наблюдалось снижение концентрации активного метаболита – микофеноловой кислоты до приема очередной дозы препарата приблизительно на 50%. Изменения данной концентрации могут не точно отражать общие изменения экспозиции микофеноловой кислоты. В связи с этим, как правило, не требуется коррекции дозы микофенолата мофетила при отсутствии клинических признаков нарушения функции трансплантата. Однако следует проводить тщательный клинический мониторинг во время приема комбинации препаратов, а также вскоре после окончания лечения антибиотиком.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных не выявили прямого или опосредованного негативного воздействия препарата на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие (см. раздел 5.3). Ограниченные данные по применению амоксициллина/клавулановой кислоты женщинами во время беременности не выявили повышенного риска врожденных аномалий. В одном исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическая терапия комбинацией амоксициллин/клавулановая кислота может быть связана с повышенным риском развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Следует избегать приема препарата во время беременности, за исключением тех случаев, когда врач считает прием необходимым.

Кормление грудью

Оба действующих вещества препарата проникают в грудное молоко (влияние клавулановой кислоты на детей, вскармливаемых грудным молоком, неизвестно). В связи с этим существует вероятность развития диареи или грибковой инфекции слизистых оболочек у детей, находящихся на грудном вскармливании, поэтому может потребоваться прекращение грудного вскармливания. Следует принимать во внимание возможность сенсibilизации. Комбинация амоксициллин/клавулановая кислота может применяться во время грудного вскармливания только после оценки пользы/риска

лечащим врачом.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальных исследований на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Однако возможно возникновение нежелательных реакций (например, аллергические реакции, головокружение, судороги), которые могут оказать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются диарея, тошнота и рвота. Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения, перечислены по системно-органным группам и частоте встречаемости.

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	кандидоз кожи и слизистых оболочек	часто
	чрезмерный рост нечувствительных организмов	частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения	редко
	обратимый агранулоцитоз, гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	ангионевротический отек, анафилаксия, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит (см. разделы 4.3 и 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, головная боль	нечасто
	обратимая гиперактивность, судороги (см. раздел 4.4), асептический менингит	частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	синдром Коуниса (аллергический коронарный синдром)	частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	диарея	очень часто
	тошнота ¹ , рвота	часто
	расстройства пищеварения	нечасто
	антибиотико-ассоциированный колит ² , черный «волосатый язык», синдром энтероколита, индуцированного лекарственным препаратом, острый панкреатит	частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) ³	нечасто
	гепатит, холестатическая желтуха ⁴	частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и	сыпь, зуд, крапивница	нечасто
	мультиформная эритема	редко

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
подкожных тканей ⁵	синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) ⁵ , лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) IgA зависимый линейный дерматоз	частота неизвестна частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	интерстициальный нефрит, кристаллурия (включая острое повреждение почек, см. раздел 4.9)	частота неизвестна

¹ – тошнота чаще наблюдается при приеме внутрь высоких доз. Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта могут быть уменьшены при приеме препарата во время еды.

² – включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит (см. раздел 4.4).

³ – у пациентов отмечалось умеренное повышение АСТ и/или АЛТ, получающих терапию бета-лактамами антибиотиками, однако клиническая значимость данного явления неизвестна.

⁴ – данные нежелательные реакции отмечались при терапии другими пенициллинами и цефалоспорины (см. раздел 4.4).

⁵ – возникновение данной реакции требует отмены препарата (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

www.rceth.by.

4.9 Передозировка

Симптомы передозировки

Могут возникать желудочно-кишечные расстройства и нарушения водно-электролитного баланса. Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводящая к почечной недостаточности (см. раздел 4.4).

При приеме высоких доз препарата или у пациентов с нарушением функции почек могут появляться судороги.

Имеются сообщения об осаждении амоксициллина в мочевых катетерах, преимущественно после внутривенного введения в больших дозах, поэтому следует проводить регулярную проверку проходимости катетера (см. раздел 4.4).

Лечение

Может проводиться симптоматическая коррекция нарушений осознанием к нормализации водно-электролитного баланса.

Амоксициллин и клавулановая кислота могут быть удалены из кровотока путем гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Бета-лактамы антибактериальные препараты, пенициллины. Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз.

Код АТХ: J01CR02.

Механизм действия

Амоксициллин – полусинтетический пенициллин (бета-лактамы антибиотик), который ингибирует один или более ферментов (известных как пенициллинсвязывающие белки, ПСБ) в процессе биосинтеза бактериального пептидогликана, который является интегральным структурным компонентом клеточной стенки бактерий. Ингибирование синтеза пептидогликана приводит к истончению клеточной стенки, что в последующем приводит к лизису и гибели клетки. Амоксициллин разрушается под действием β-лактамаз, вырабатываемых резистентными бактериями, и поэтому спектр активности собственно амоксициллина не включает микроорганизмы, которые продуцируют эти ферменты.

Клавулановая кислота – ингибитор β-лактамаз, структурно родственная пенициллинам. Клавулановая кислота блокирует действие некоторых ферментов β-лактамаз, тем самым предотвращая инактивацию амоксициллина. Клавулановая кислота в отдельности не проявляет клинически значимого антибактериального эффекта.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Время, в течение которого концентрация препарата в крови превышает минимальную подавляющую концентрацию (T>МПК), считается основным фактором, определяющим эффективность амоксициллина.

Механизм формирования резистентности

Существуют два основных механизма формирования резистентности к амоксициллину/клавулановой кислоте:

- Инактивация теми бета-лактамазами, которые не ингибируются клавулановой кислотой, включая бета-лактамазы классов В, С и D.
- Изменения пенициллинсвязывающих белков, которые приводят к снижению аффинности антибиотика к данной мишени действия.

Кроме того, изменения в проницаемости оболочки микроорганизма, а также экспрессия эффлюксных насосов могут быть причиной бактериальной резистентности или способствовать ее развитию, особенно у грамотрицательных бактерий.

Пределы чувствительности

Минимальные подавляющие концентрации для амоксициллина/клавулановой кислоты соответствуют пределам чувствительности, установленным Европейским комитетом по оценке антибиотикочувствительности (EUCAST).

Микроорганизм	Пределы чувствительности (мкг/мл)	
	Чувствительность	Резистентность
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0,001 ¹	>2 ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤1 ¹	>1 ¹
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤0,125 ^{2а, 3а, 3б, 4}	>0,125 ^{2а, 3а, 3б, 4}
<i>Enterococcus spp.</i> ⁷	≤4 ^{1,5}	>8 ^{1,5}

Микроорганизм	Пределы чувствительности (мкг/ММ)	
	Чувствительность	Резистентность
<i>Streptococcus</i> групп А, В, С, G ^{2b,8} (включая показания, кроме менингита)	≤0,25 ^{2b}	>0,25 ^{2b}
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	≤0,5 ^{1,6}	>1 ^{1,6}
<i>Enterobacterales</i> при неосложненных ИМП	≤32 ¹	>32 ¹
Грамотрицательные анаэробы	≤4 ¹	>8 ¹
Грамположительные анаэробы (кроме <i>Clostridioides difficile</i>)	≤4 ¹	>8 ¹
Невидоспецифичные пределы	≤2 ¹	>8 ¹
Стрептококки группы <i>Viridans</i> ⁸	≤0,25 ^{2a,9}	>0,2 ^{2a,9}
<i>Pasteurella multocida</i>	≤1 ¹	>1 ¹
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤0,001 ¹	>8 ¹

¹Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты — 2 мг/л.

^{2a}Предельные значения в таблице основаны на пределах чувствительности к бензилпенициллину

^{2b}Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к пенициллину оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину (показания, кроме менингита), за исключением феноксиметилпенициллина и изоксазолилпенициллина для стрептококков группы В.

^{3a}Большинство стафилококков продуцируют пенициллиназу, а некоторые из них являются метициллинорезистентными. Оба механизма обеспечивают резистентность к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Стафилококки, чувствительные к бензилпенициллину и цефокситину, оцениваются как чувствительные ко всем пенициллинам. Стафилококки, устойчивые к бензилпенициллину, но чувствительные к цефокситину, чувствительны к комбинациям ингибиторов бета-лактамаз, изоксазолилпенициллинам (оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин и флуклоксациллин) и нафциллину. Для препаратов, назначаемых перорально, следует учитывать возможность достижения необходимой экспозиции в очаге инфекции. Стафилококки, устойчивые к цефокситину, являются резистентными ко всем пенициллинам.

^{3b}Большинство коагулазонегативных стафилококков являются продуцентами пенициллиназы, а некоторые из них резистентны к метициллину. Любой механизм обеспечивает им резистентность к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. В настоящее время нет доступного метода для достоверного определения пенициллиназы у коагулазонегативных стафилококков, но устойчивость к метициллину можно установить с помощью цефокситина.

⁴*S. saprophyticus*, чувствительные к ампициллину, являются тесА-отрицательными и чувствительны к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (в комбинации с ингибиторами и без).

⁵Определение чувствительности к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (в комбинации с ингибиторами и без) можно провести по ампициллину. Резистентность к ампициллину у *E. faecalis* встречается редко (необходимо подтверждение МПК), но часто встречается у *E. faecium*.

⁶Для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам следует использовать скрининг с диском с оксациллином 1 мкг или тест МПК с бензилпенициллином. При отрицательном результате скрининга (зона ингибирования оксациллина ≥20 мм или МПК бензилпенициллина ≤0,06 мг/л) все бета-лактамные изоляты, для которых определены пограничные значения, можно оценить как чувствительные без дальнейшего тестирования.

⁷Пограничные значения аминопенициллина для энтерококков определены при внутривенном введении. Пероральное введение актуально только для инфекций мочевыводящих путей.

Микроорганизм	Пределы чувствительности (МПК/ММ)	
	Чувствительность	Резистентность
<p>⁸Добавление ингибитора бета-лактамазы не добавляет клинической пользы.</p> <p>⁹Для исключения механизмов резистентности к стрептококкам группы <i>Viridans</i> следует использовать скрининг с диском с бензилпенициллином. При отрицательном результате скрининга бета-лактамыные изоляты, для которых определены пограничные значения, можно оценить как чувствительные без дальнейшего тестирования. При положительном скрининге чувствительность оценивается в соответствии с клиническими пограничными значениями. При отрицательном результате скрининга на бензилпенициллин (МПК $\leq 0,25$ мг/л), чувствительность оценивается на основании чувствительности к бензилпенициллину или ампициллину. При положительном результате скрининга на бензилпенициллин (МПК $> 0,25$ мг/л), чувствительность определяется на основании чувствительности к ампициллину.</p>		

Распространенность резистентности отдельных видов характеризуется географической временной зависимостью, в связи с чем, желательно до начала терапии получить местную информацию по антибиотикорезистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Следует проконсультироваться с экспертами, если локальные данные о резистентности ставят под вопрос эффективность лекарственного препарата для лечения некоторых типов инфекций.

Чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные)¹
- коагулазо-негативные стафилококки (метициллин-чувствительные)
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pneumoniae*²
- *Streptococcus pyogenes* и другие бета-гемолитические стрептококки
- группа *Streptococcus viridans*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

- *Capnocytophaga* spp.
- *Eikenella corrodens*
- *Haemophilus influenzae*³
- *Moraxella catarrhalis*
- *Pasteurella multocida*

Анаэробные микроорганизмы:

- *Bacteroides fragilis*
- *Fusobacterium nucleatum*
- *Prevotella* spp.

Микроорганизмы, для которых возможно наличие приобретенной резистентности

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

- *Enterococcus faecium*⁴

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*

Природно устойчивые микроорганизмы

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

- *Acinetobacter* sp.

- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter* sp.
- *Morganella morganii*
- *Providencia* spp.
- *Pseudomonas* sp.
- *Serratia* sp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

- 1- Все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к амоксициллину/клавулановой кислоте.
- 2- Инфекции, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, полностью чувствительные к пенициллину, можно лечить препаратом с данным составом-амоксициллин/клавулановая кислота. Инфекции, вызванные микроорганизмами, обладающими резистентностью любой степени к пенициллину, не следует лечить препаратом с данным составом (см. разделы 4.2 и 4.4).
- 3- В некоторых странах ЕС сообщалось о штаммах со сниженной чувствительностью с частотой более 10%.
- 4- Природная умеренная чувствительность в отсутствие приобретенного механизма резистентности.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Амоксициллин и клавулановая кислота полностью растворяются в водных растворах с физиологическим значением pH. Оба компонента быстро и хорошо абсорбируются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после приема внутрь.

После приема внутрь биодоступность амоксициллина и клавулановой кислоты составляет 70%. Фармакокинетические параметры обоих компонентов сходны, время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) составляет около 1 часа.

Ниже приведены фармакокинетические результаты исследования, в котором группа здоровых добровольцев принимали таблетки амоксициллина/клавулановой кислоты (250 мг/125 мг) 3 раза в сутки натощак.

Среднее значение фармакокинетических параметров (± стандартное отклонение)					
Амоксициллин / клавулановая кислота	Доза (мг)	C_{max} (мкг/мл)	T_{max}^* (ч)	AUC (0-24 ч) (мкг×ч/мл)	$T_{1/2}$ (ч)
<i>Амоксициллин</i>					
250 мг/ 125 мг	250	3,3 ±1,12	1,5 (1,0-2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
<i>Клавулановая кислота</i>					
250 мг/125 мг	125	1,5 ±0,70	1,2 (1,0-2,0)	12,6 ± 3,25	1,01 ± 0,11

*Медиана (диапазон)

C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови.

T_{max} — время достижения максимальной концентрации в плазме крови.

AUC — площадь под кривой «концентрация - время».

$T_{1/2}$ — период полувыведения.

Концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке при применении комбинированного препарата схожи с теми, которые достигаются при приеме внутрь эквивалентных доз амоксициллина или клавулановой кислоты отдельно.

Распределение

С белками плазмы крови связывается 25% общего количества 18% амоксициллина. Объем распределения составляет около 0,3–0,4 л/кг для амоксициллина и около 0,2 л/кг для клавулановой кислоты.

После внутривенного введения как амоксициллин, так и клавулановая кислота обнаруживаются в желчном пузыре, органах брюшной полости, коже, жировой и мышечной тканях, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи и гнойном отделяемом. Амоксициллин существенным образом не проникает в спинномозговую жидкость.

В исследованиях на животных не было обнаружено кумуляции компонентов препарата в каких-либо тканях.

Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке также обнаруживаются следовые количества клавулановой кислоты (см. раздел 4.6). Как амоксициллин, так и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер (см. раздел 4.6).

Биотрансформация

Амоксициллин частично выводится с мочой в виде неактивного метаболита пенициллоевой кислоты в количестве, эквивалентном 10-25% начальной дозы. Клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму и выводится почками и кишечником, а также в виде диоксида углерода с выдыхаемым воздухом.

Элиминация

Амоксициллин выводится главным образом почками, в то время как клавулановая кислота - как почечным, так и внепочечным механизмами.

Средний период полувыведения для комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты составляет около 1 часа, средний общий клиренс – около 25 л/ч у здоровых добровольцев. Примерно 60–70% амоксициллина и примерно 40–65 % клавулановой кислоты выводится почками в неизменном виде в течение 6 часов после приема одной таблетки с дозой 250 мг/125мг или 500 мг/125 мг. Различные исследования указывают на то, что 50–85% амоксициллина и 27–60% клавулановой кислоты выводится почками в течение 24 часов. Наибольшее количество клавулановой кислоты выводится в течение первых двух часов после приема.

Одновременный прием пробенецида замедляет выведение амоксициллина, но не замедляет выведение клавулановой кислоты почками (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Возраст

Период полувыведения амоксициллина аналогичен у детей в возрасте от трех месяцев до двух лет, а также у детей старшего возраста и взрослых. У маленьких детей на первой неделе жизни (включая недоношенных) интервал между введением должен составлять не менее 12 ч (применение не чаще 2 раз в сутки) из-за незрелости почечного пути выведения.

Поскольку у пожилых пациентов существует повышенная вероятность снижения функции почек, следует соблюдать осторожность при выборе дозы, а также может потребоваться контроль функции почек.

Пол

Прием внутрь комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты здоровыми мужчинами и женщинами показал отсутствие значимого влияния пола на фармакокинетику амоксициллина или клавулановой кислоты.

Пациенты с нарушением функции почек

Общий клиренс амоксициллина/клавулановой кислоты в сыворотке снижается пропорционально снижению функции почек. Снижение клиренса препарата более выражено для амоксициллина, чем для клавулановой кислоты, так как большая часть амоксициллина выводится почками. Режим дозирования препарата у пациентов с

нарушением функции почек должен предотвращать кумуляцию аммоксициллина, но при этом поддерживать адекватный уровень клавулановой кислоты (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени при постоянном мониторинге функции печени.

5.3 Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и репродуктивной токсичности, особый вред для человека не выявлен.

В исследованиях токсичности амоксициллина/клавулановой кислоты при многократном введении у собак наблюдались раздражение желудка, рвота и изменение окраски языка.

Исследования канцерогенности амоксициллина/клавулановой кислоты не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

картофельный крахмал

магния стеарат

кремния диоксид коллоидный безводный

целлюлоза микрокристаллическая

Состав оболочки Опадрай II белый (85G18490):

поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид Е 171, тальк, макрогол 4000/ полиэтиленгликоль 3350, соевый лецитин.

6.2 Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в оригинальной упаковке.

Флакон должен быть плотно закрыт.

Вложенный во флакон влагопоглотитель несъедобен.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 15 таблеток во флаконы из темного стекла, укупоренные крышками. В каждый флакон вложен влагопоглотитель – силикагель, упакованный в пакет из фильтрованной бумаги. Каждый флакон вместе с листком-вкладышем вложен в пачку из картона.

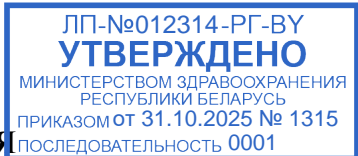
6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Специальные требования отсутствуют.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Условия отпуска

По рецепту.



7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первичной регистрации: 13 ноября 2009 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА