

Амоксиклав, (125 мг + 31,25 мг)/5 мл и (250 мг + 62,5 мг)/5 мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

НД РБ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амоксиклав®, (125 мг + 31,25 мг)/5 мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

Амоксиклав®, (250 мг + 62,5 мг)/5 мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Амоксиклав (125 мг + 31,25 мг)/5 мл

5 мл суспензии для приема внутрь содержат 125 мг амоксициллина в виде амоксициллина тригидрата и 31,25 мг клавулановой кислоты в виде калия клавуланата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

1 мл готовой суспензии содержит 1,7 мг аспартама, 1,35 мг калия, а также следовые количества натрия, бензилового спирта и этанола (содержатся в клубничном ароматизаторе).

Амоксиклав (250 мг + 62,5 мг)/5 мл

5 мл суспензии для приема внутрь содержат 250 мг амоксициллина в виде амоксициллина тригидрата и 62,5 мг клавулановой кислоты в виде калия клавуланата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

1 мл готовой суспензии содержит 3,3 мг аспартама, 2,7 мг калия, а также следовые количества натрия, бензилового спирта и этанола (содержатся в клубничном ароматизаторе).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

Описание:

Порошок от белого до почти белого цвета.

После приготовления готовая суспензия имеет цвет от белого до почти белого.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

- острый бактериальный синусит (адекватно диагностированный);
- острый средний отит;
- острый бронхит, обострение хронического бронхита (адекватно диагностированные);
- 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.

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозы отражают содержание амоксициллина/клавулановой кислоты, если не указано, что доза соответствует содержанию отдельного компонента.

При выборе дозы для лечения конкретных инфекций необходимо учитывать следующие факторы:

- предполагаемые возбудители и их возможная восприимчивость к антибактериальным препаратам (см. раздел 4.4);
- тяжесть и локализация инфекции;
- возраст, масса тела и функция почек, как указано далее.

Применение других лекарственных форм препарата Амоксиклав (например, с более высокими дозами амоксициллина и/или с другим соотношением доз амоксициллина/клавулановой кислоты) может быть рассмотрено при необходимости (см. разделы 4.4 и 5.1).

При приеме препарата Амоксиклав в соответствии с нижеприведенными рекомендациями общая суточная доза для взрослых и детей с массой тела ≥ 40 кг составит 1500 мг амоксициллина/375 мг клавулановой кислоты;

Дети с массой тела < 40 кг будут получать дозу от 20 мг/5 мг/кг/сутки до 60 мг/15 мг/кг/сутки, при этом максимальная суточная доза составит 2400 мг амоксициллина/600 мг клавулановой кислоты.

При необходимости применения более высокой суточной дозы амоксициллина рекомендовано использовать другую форму препарата во избежание приема чрезмерно высокой суточной дозы клавулановой кислоты (см. разделы 4.4 и 5.1).

Длительность терапии определяется эффективностью лечения. Некоторые инфекции (например, остеомиелит) требуют более длительной терапии. Продолжительность лечения не должна составлять более 14 дней без пересмотра (см. информацию о длительной терапии в разделе 4.4).

Взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг

По 500 мг/125 мг три раза в день.

Дети с массой тела < 40 кг

Дети могут принимать препарат в виде суспензии или таблеток.

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

Для лечения детей можно использовать препарат в виде суспензии или таблеток. Для лечения детей в возрасте 6 лет и младше предпочтительно использовать суспензию.

Клинические данные о применении лекарственных форм препарата с соотношением активных компонентов 4:1 в дозах свыше 40 мг/10 мг/кг/день для лечения детей в возрасте до 2 лет отсутствуют.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

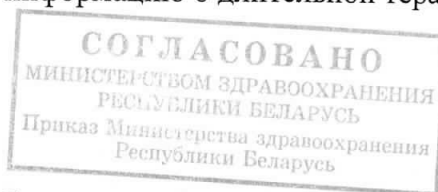
Дозу следует корректировать, исходя из максимальной рекомендуемой дозы амоксициллина. Пациентам с клиренсом креатинина (КК) выше 30 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг

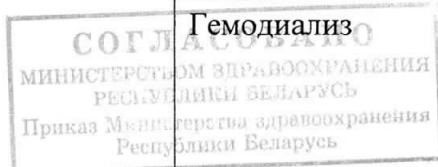
КК: 10-30 мл/мин	500 мг/125 мг два раза в день
КК: < 10 мл/мин	500 мг/125 мг один раз в день
Гемодиализ	500 мг/125 мг каждые 24 часа плюс 500 мг/125 мг во время диализа, повторив дозу в конце диализа (поскольку концентрации в сыворотке амоксициллина и клавулановой кислоты снижаются).

Дети с массой тела < 40 кг

КК: 10-30 мл/мин	15 мг/3,75 мг/кг два раза в день (не более 500 мг/125 мг два раза в день)
КК: < 10 мл/мин	15 мг/3,75 мг/кг один раз в день (не более 500 мг/125 мг)



9820 - 2023



Гемодиализ

15 мг/3,75 мг/кг один раз в день.

Перед гемодиализом 15 мг/3,75 мг/кг. Для восстановления соответствующих концентраций препарата в крови необходимо после гемодиализа принять еще одну дозу 15 мг/3,75 мг/кг.

Пациенты с нарушением функции печени

Применять с осторожностью. Необходимо регулярно контролировать функцию печени (см. разделы 4.3 и 4.4).

Способ применения

Для приема внутрь. Принимать непосредственно перед едой, чтобы свести к минимуму возможные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта.

Лечение можно начинать с парентеральных форм препарата, следуя указаниям прилагаемых к ним инструкций, и продолжить лекарственной формой для приема внутрь.

Встряхните флакон, чтобы порошок разрыхлился, добавьте воды, как указано, переверните и встряхните. Перед каждым приемом встряхивайте флакон (см. раздел 6.6).

Инструкции по восстановлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим или вспомогательным веществам препарата (см. раздел 6.1), а также к любым пенициллинам.

Тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (напр., 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 (см. раздел 4.8).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

До начала терапии препаратом необходимо провести тщательный сбор анамнеза на предмет реакций повышенной чувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие бета-лактамы препараты (см. разделы 4.3 и 4.8).

Сообщалось о серьезных и иногда смертельных реакциях гиперчувствительности (включая анафилактоидные и тяжелые кожные реакции) у пациентов, получавших пенициллины. 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). Они с наибольшей вероятностью развиваются у пациентов с реакциями повышенной чувствительности к пенициллинам в прошлом и у лиц, склонных к развитию аллергических реакций. В случае развития аллергической реакции терапию препаратом Амоксиклав следует прекратить и назначить другие подходящие антибактериальные препараты.

О синдроме лекарственного энтероколита сообщалось главным образом у детей, получавших амоксициллин/клавуланат (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 случаях доказанной восприимчивости возбудителей инфекции к амоксициллину следует рассмотреть переход с препарата Амоксиклав на амоксициллин в соответствии с официальными руководствами.

Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой непригодна для применения, если существует высокий риск того, что предполагаемые возбудители обладают сниженной чувствительностью или резистентностью к бета-лактамам препаратам, обусловленной не бета-лактамазами, чувствительными к подавлению клавулановой кислотой. Препарат не

следует применять для лечения инфекций, вызванных пенициллин-резистентными штаммами *S.pneumoniae*.

У пациентов с нарушенной почечной функцией или получающих высокодозную терапию возможно развитие судорог (см. раздел 4.8).

Не следует принимать Амоксиклав при подозрении на инфекционный мононуклеоз, так как после применения амоксициллина на фоне указанного заболевания наблюдалось появление кореподобной сыпи.

Сопутствующее применение аллопуринола во время лечения амоксициллином может повысить вероятность развития кожных аллергических реакций.

Длительное применение препарата иногда может приводить к чрезмерному размножению невосприимчивых микроорганизмов.

Развитие генерализованной эритемы с лихорадкой и образованием пустул в начале терапии является потенциальным симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза (см. раздел 4.8). Такая реакция требует прекращения терапии препаратом Амоксиклав и является противопоказанием к последующему применению амоксициллина.

Лечение пациентов с печеночной недостаточностью необходимо проводить с осторожностью (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.8).

Нежелательные реакции со стороны печени наблюдались преимущественно у мужчин и пожилых пациентов и потенциально связаны с длительным лечением. Эти нежелательные реакции 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 реакции со стороны печени, чрезвычайно редко со смертельным исходом. Они практически всегда наблюдались у пациентов с серьезными основными заболеваниями или у лиц, принимавших лекарственные препараты, способные поражать печень (см. раздел 4.8).

Случаи антибиотико-ассоциированного колита, наблюдаемые на фоне терапии практически всеми антибактериальными препаратами, могут варьировать по тяжести от легких до угрожающих жизни (см. раздел 4.8). Важно предположить этот диагноз у пациентов с диареей во время или после завершения любого курса антибиотикотерапии. В случае развития антибиотико-ассоциированного колита следует немедленно прекратить терапию препаратом Амоксиклав, обратиться к врачу и начать соответствующее лечение. В данной ситуации противопоказан прием 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 обязательно должен проводиться надлежащий мониторинг. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов для достижения желаемого уровня антикоагуляции (см. разделы 4.5 и 4.8).

У пациентов с почечной недостаточностью обязательна коррекция дозы в соответствии со степенью тяжести недостаточности (см. раздел 4.2).

У пациентов со сниженным диурезом в редких случаях наблюдалась кристаллурия (включая острое повреждение почек), 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 (см. разделы 4.8 и 4.9).

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 стать причиной ложноположительных результатов 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.

Вспомогательные вещества

Препарат Амоксиклав (125 мг + 31,25) мг/5 мл и (250 мг + 62,5 мг)/5 мл содержит аспартам, калий, натрий, бензиловый спирт и этанол.

Амоксиклав (125 мг + 31,25) мг/5 мл

Препарат содержит 1,7 мг аспартама в 1 мл приготовленной суспензии. Аспартам является источником фенилаланина. Препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с фенилкетонурией. Для оценки использования аспартама у младенцев в возрасте до 12 недель нет ни доклинических, ни клинических данных.

Препарат содержит 6,6 мг калия в 5 мл приготовленной суспензии. Это следует учитывать, если у пациента нарушена функция почек или если ему необходимо соблюдать диету с контролем поступления калия (диету с низким содержанием калия).

Препарат содержит менее 1 ммоль (1,9 мг) натрия в 5 мл приготовленной суспензии, то есть, по сути, не содержит натрия.

Препарат содержит следовые количества бензилового спирта (содержится в клубничном ароматизаторе). Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции.

Бензиловый спирт был связан с риском серьезных нежелательных реакций, включая - проблемы с дыханием (так называемый гаспинг-синдром), у маленьких детей. Применение данного препарата у новорожденного ребенка (младше 4 недель) может проводиться только по назначению врача. Минимальное количество бензилового спирта, при котором возникает токсичность, неизвестно.

Дети младшего возраста подвергаются повышенному риску из-за накопления бензилового спирта. Большие количества препарата следует использовать с осторожностью и при крайней необходимости из-за риска накопления и токсичности («метаболический ацидоз»), особенно у людей с нарушенной функцией печени или почек.

Препарат содержит 0,00065 мг спирта (этанола) в 5 мл приготовленной суспензии. Содержание этанола в 5 мл приготовленной суспензии менее, чем в 1 мл пива или 1 мл вина. Незначительное количество спирта в данном препарате не оказывает значимого влияния.

Амоксиклав (250 мг + 62,5 мг)/5 мл

Препарат содержит 3,3 мг аспартама в 1 мл приготовленной суспензии. Аспартам является источником фенилаланина. Препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с фенилкетонурией. Для оценки использования аспартама у младенцев в возрасте до 12 недель нет ни доклинических, ни клинических данных.

Препарат содержит 13,1 мг калия в 5 мл приготовленной суспензии. Это следует учитывать, если у пациента нарушена функция почек или если ему необходимо соблюдать диету с контролем поступления калия (диету с низким содержанием калия).

Препарат содержит менее 1 ммоль (3,8 мг) натрия в 5 мл приготовленной суспензии, то есть, по сути, не содержит натрия.

Препарат содержит следовые количества бензилового спирта (содержится в клубничном ароматизаторе). Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции.

Бензиловый спирт был связан с риском серьезных нежелательных реакций, включая - проблемы с дыханием (так называемый гаспинг-синдром), у маленьких детей. Применение данного препарата у новорожденного ребенка (младше 4 недель) может проводиться только

по назначению врача. Минимальное количество бензилового спирта, при котором возникает токсичность, неизвестно.

Дети младшего возраста подвергаются повышенному риску из-за накопления бензилового спирта. Большие количества препарата следует использовать с осторожностью и при крайней необходимости из-за риска накопления и токсичности («метаболический ацидоз»), особенно у людей с нарушенной функцией печени или почек.

Препарат содержит 0,0013 мг спирта (этанолa) в 5 мл приготовленной суспензии. Содержание этанола в 5 мл приготовленной суспензии менее, чем в 1 мл пива или 1 мл вина. Незначительное количество спирта в данном препарате не оказывает значимого влияния.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пероральные антикоагулянты

Пероральные антикоагулянты и антибиотики пенициллинового ряда широко применялись совместно, при этом не было получено никаких сообщений о возникновении лекарственного взаимодействия. Однако, в литературных источниках описаны случаи повышения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, получавших поддерживающую терапию аценокумаролом или варфарином на фоне назначенного курса амоксициллина. При необходимости одновременного назначения следует проводить тщательный контроль протромбинового времени или МНО во время начала лечения и отмены амоксициллина. 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

Одновременное применение пробенецида не рекомендуется. Пробенецид снижает секрецию амоксициллина в почечных канальцах. Одновременное применение пробенецида и амоксициллина может привести к повышению уровней амоксициллина в крови и более длительному их поддержанию.

Микофенолата мофетил

У пациентов, получавших микофенолата мофетил, после начала приема внутрь амоксициллина и клавулановой кислоты наблюдалось примерно 50% снижение концентрации активного метаболита микофеноловой кислоты (МФК) перед приемом следующей дозы микофенолата мофетила. Такое изменение концентрации перед приемом очередной дозы не может 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В ходе исследований на животных не было показано ни прямого, ни косвенного вредного воздействия на течение беременности, развитие эмбриона/плода, процесс родов и развитие новорожденного (см. раздел 5.3). 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.

Кормление грудью

Оба действующих вещества выделяются в грудное молоко (данные по влиянию клавулановой кислоты на детей, находящихся на грудном вскармливании, отсутствуют). У вскармливаемых

9820 - 2023

грудным молоком детей возможно развитие диареи и грибковых инфекций слизистых оболочек, что может потребовать прекращения грудного вскармливания. Следует учитывать возможную сенсibilизацию. Прием препарата в период грудного вскармливания возможен лишь после оценки пользы и риска лечащим врачом.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние на способность к управлению транспортом и работу с механизмами не исследовалось. Однако возможно развитие нежелательных реакций (например, аллергических реакций, головокружения, судорог), потенциально влияющих на выполнение данных функций (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Самыми частыми нежелательными реакциями являются диарея, тошнота и рвота.

Перечень нежелательных реакций

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости. Для указания частоты развития нежелательных реакций использовались следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Часто: кандидоз кожи и слизистых оболочек.

Частота неизвестна: чрезмерное размножение невосприимчивых микроорганизмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения.

Частота неизвестна: обратимый агранулоцитоз, гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: ангионевротический отек, анафилаксия, сывороточноподобный синдром, аллергический васкулит.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головокружение, головная боль.

Частота неизвестна: обратимая гиперактивность, судороги, асептический менингит.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: синдром Коуниса (аллергический коронарный синдром).

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота (чаще в связи с применением высоких доз препарата внутрь; желудочно-кишечные реакции можно свести к минимуму, если принимать препарат непосредственно перед приемом пищи), рвота, диарея.

Нечасто: нарушения пищеварения (диспепсия).

Частота неизвестна: антибиотико-ассоциированный колит (включая псевдомембранозный и геморрагический колит), «черный волосатый» язык, изменение цвета зубов (очень редко у детей наблюдалось изменение поверхностной окраски зубов. Надлежащая гигиена ротовой полости может помочь предотвратить изменение цвета зубов, так как образующийся налет обычно можно удалить с помощью зубной щетки), синдром энтероколита, индуцированного лекарственным препаратом, острый панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

Частота неизвестна: гепатит, холестатическая желтуха (эти нежелательные явления наблюдались на фоне применения других пенициллинов и цефалоспоринов).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

В случае развития любой кожной аллергической реакции лечение прекращают.

Нечасто: кожная сыпь, зуд, крапивница.

Редко: многоформная эритема.

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез, реакция на лекарственное средство с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), IgA зависимый линейный дерматоз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: интерстициальный нефрит, кристаллурия (включая острое повреждение почек).

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 (см. ниже).

Республика Беларусь

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>



4.9. Передозировка

Симптомы и признаки передозировки

Возможно развитие желудочно-кишечных симптомов и нарушение водно-электролитного баланса. Наблюдались случаи амоксициллин-ассоциированной кристаллурии, иногда приводящей к почечной недостаточности (см. раздел 4.4).

У пациентов с нарушенной функцией почек или у получающих высокодозную терапию могут наблюдаться судороги.

Амоксициллин осаждается в мочевых катетерах, преимущественно после внутривенного введения больших доз. Необходимо регулярно контролировать проходимость катетеров (см. раздел 4.4).

Лечение

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Бета-лактамы антибактериальные препараты, пенициллины.

Код АТХ: J01CR02.

Механизм действия

Амоксициллин является полусинтетическим пенициллином, бета-лактамым антибиотиком, ингибирующим один фермент или более (часто называемых пенициллинсвязывающими белками) в процессе биосинтеза пептидогликана – структурного компонента клеточной стенки бактерий. Подавление синтеза пептидогликана приводит к потере прочности клеточной стенки, что обычно обуславливает 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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Время поддержания концентрации выше минимальной подавляющей ($T > \text{МПК}$) признано основным определяющим фактором эффективности амоксициллина.

Двумя основными механизмами развития резистентности к амоксициллину/клавулановой кислоте являются: инактивация бактериальными бета-лактамазами, нечувствительными к ингибирующему действию клавулановой кислоты, включая бета-лактамазы классов В, С и D; и изменение пенициллинсвязывающих белков, которое вызывает снижение сродства антибактериального препарата к мишени.

Непроницаемость бактерий или механизмы активного транспорта препарата из клетки бактерии могут стать непосредственной причиной резистентности или способствовать ее возникновению, особенно у грамотрицательных бактерий.

Контрольные значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) для амоксициллина/клавулановой кислоты, установленные Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) представлены в таблице (www.eucast.org, версия 10, от 01.01.2020)

Микроорганизм	Пределы чувствительности (мкг/мл)	
	Чувствительные	Резистентные
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,6}	$\leq 0,001$	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	> 1
<i>Staphylococcus</i> spp.	Примечание ²	Примечание ²
<i>Enterococcus</i> ^{1,7}	≤ 4	> 8
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	Примечание ⁵	Примечание ⁵
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{1,3,8}	$\leq 0,5$	> 1
Enterobacterales ¹	≤ 8	> 8
-только при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей ⁴	≤ 32	> 32
Грамотрицательные анаэробы ¹	≤ 4	> 8
Грамположительные анаэробы ¹	≤ 4	> 8
Невидоспецифичные пределы ¹	≤ 2	> 8

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

²Полученные значения соответствуют концентрациям оксациллина. Большинство стафилококков продуцируют пенициллиназу, а некоторые 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. Изоляты, резистентные к бензилпенициллину, но чувствительные к цефокситину, являются чувствительными к ингибиторозащищенным бета-лактамам. Для препаратов, назначаемых перорально, следует учитывать возможность достижения необходимой экспозиции в очаге инфекции. Изоляты, резистентные к цефокситину, являются резистентными ко всем пенициллинам. Чувствительные к ампициллину *S. saprophyticus* являются *tesA*-отрицательными и чувствительны к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (без или с ингибитором бета-лактамазы).

³Предельные значения в таблице основаны на пределах чувствительности к ампициллину.

⁴Пограничные значения аминопенициллинов для Enterobacterales установлены для внутривенного применения. Пограничные значения для оценки эффективности пероральной терапии действительны только при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей. Пограничные значения для других типов инфекций находятся в процессе пересмотра.

⁵Предельные значения в таблице основаны на пределах чувствительности к бензилпенициллину. Стрептококки групп А, В, С и G не продуцируют бета-лактамазы. Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не имеет клинических преимуществ.

⁶Для исключения механизмов резистентности к β-лактамам следует использовать скрининг с диском с бензилпенициллином 1ЕД. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥12 мм) изоляты оцениваются как чувствительные. При положительном результате скрининга (зона подавления роста <12 мм) – провести определение продукции бета-лактамаз. β-лактамаз отрицательный – оценить в соответствии с пограничными значениями исследуемого препарата. β-лактамаз положительный – как резистентный.

⁷Пограничные значения аминопенициллинов для энтерококков установлены для внутривенного применения. Пероральная терапия имеет значение только при неосложненных инфекциях мочевых путей. Резистентность к ампициллину у *E. faecalis* встречается редко (необходимо подтверждение МПК), но часто встречается у *E. faecium*.

⁸Для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам следует использовать скрининг с диском с оксациллином 1 мкг или определение МПК бензилпенициллина. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥20 мм или МПК бензилпенициллина ≤0,06 мг/л) изоляты оцениваются как чувствительные без дальнейшего тестирования. При положительном результате скрининга (зона подавления роста <20 мм или МПК бензилпенициллина >0,06 мг/л), если диаметр зоны ≥8 мм, микроорганизм считается чувствительным. Если диаметр зоны <8 мм, чувствительность к амоксициллину для перорального назначения (в комбинации с ингибиторами и без) оценить в соответствии с рекомендованными пограничными значениями. Пограничные значения применимы для изолятов, выделенных при всех типах инфекций, кроме менингита. *Streptococcus pneumoniae* не продуцирует бета-лактамазы. Добавление ингибиторов бета-лактамаз не обеспечивает клинического преимущества.

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. Если местные показатели антибиотикорезистентности ставят под сомнение эффективность препарата как минимум при некоторых типах инфекций, следует обратиться за помощью к соответствующим специалистам-экспертам.

Обычно чувствительные виды

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные)[‡], Коагулазо-негативные стафилококки (метициллин-чувствительные)[‡], *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*¹, *Streptococcus pyogenes* и другие бета-гемолитические стрептококки, группа *Streptococcus viridians*.

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

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

Виды с возможным развитием приобретенной резистентности

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecium*[§]

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*.

[§]Естественная промежуточная чувствительность в отсутствие приобретенного механизма резистентности.

[‡]Все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к амоксициллину/клавулановой кислоте.

¹ Инфекции, вызванные микроорганизмами, обладающими резистентностью любой степени к пенициллину, не следует лечить препаратом с данным составом.

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



5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

При приеме здоровыми добровольцами натошак амоксициллина/клавулановой кислоты в виде таблеток дозировки 500 мг/125 мг три раза в день, максимальные концентрации в сыворотке крови (C_{max}) составляли $7,19 \pm 2,26$ мкг/мл для амоксициллина и $2,40 \pm 0,83$ мкг/мл для клавулановой кислоты. Медиана значения T_{max} составляла 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 $AUC_{(0-24ч)}$ составляли $53,5 \pm 8,87$ мкг×ч/мл для амоксициллина и $15,72 \pm 3,86$ мкг×ч/мл для клавулановой кислоты. Средние значения показателя $T_{1/2}$ составляли $1,15 \pm 0,20$ ч для амоксициллина и $0,98 \pm 0,12$ ч для клавулановой кислоты.

Концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке, достигаемые при приеме препарата внутрь, аналогичны концентрациям, получаемым в результате приема внутрь эквивалентных доз амоксициллина или клавулановой кислоты по отдельности.

Распределение

Примерно 25% от общего содержания клавулановой кислоты и 18% от общего содержания амоксициллина в плазме находится в связанном с белками состоянии. Кажущийся объем распределения составляет около 0,3 – 0,4 л/кг для амоксициллина и около 0,2 л/кг для клавулановой кислоты.

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 в слабой степени проникает в спинномозговую жидкость.

В ходе исследований на животных не было получено доказательств значимой задержки компонентов препарата в тканях.

Амоксициллин попадает в грудное молоко. Следовые количества клавулановой кислоты также определяются в грудном молоке (см. раздел 4.6). Амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер (см. раздел 4.6).

Биотрансформация

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

Элиминация

Амоксициллин выводится главным образом почками, в то время как клавулановая кислота выводится из организма с помощью как почечных, так и внепочечных механизмов.

Комбинация амоксициллин/клавулановая кислота у здоровых лиц характеризуется средним периодом полувыведения около одного часа и средним общим клиренсом около 25 л/ч.

Примерно 60-70% амоксициллина и примерно 40-65% клавулановой кислоты выводятся в неизменном виде с мочой в первые 6 часов после однократного приема амоксициллина/клавулановой кислоты в форме таблеток с дозой 250 мг/125 мг или 500 мг/125 мг. Выведение с мочой в рамках 24-часового периода составляет 50-85% для амоксициллина и 27-60% для клавулановой кислоты. Максимальный объем клавулановой кислоты выводится в первые два часа после приема препарата.

Сопутствующий прием пробенецида вызывает задержку выведения амоксициллина, однако, не влияет на выведение почками клавулановой кислоты (см. раздел 4.5).

Возраст

Период полувыведения амоксициллина у детей в возрасте от 3 месяцев до 2 лет, детей более старшего возраста и взрослых лиц аналогичен. 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. Поскольку у пожилых лиц повышена вероятность снижения функции почек, следует с осторожностью подходить к выбору доз, также может потребоваться контроль функции почек.

Пол

Фармакокинетика амоксициллина или клавулановой кислоты не зависит от пола пациента.

Нарушение функции почек

Общий плазменный клиренс амоксициллина/клавулановой кислоты снижается пропорционально снижению функции почек. 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 достаточных уровней клавулановой кислоты (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Лечение пациентов с печеночной недостаточностью проводится с осторожностью, требуется регулярный контроль функции печени.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили опасности для человека на основе фармакологических исследований безопасности, исследований генотоксичности и репродуктивной токсичности. В исследовании токсичности повторных доз комбинации амоксициллин/клавулановая кислота на собаках наблюдали раздражение желудка, рвоту и изменение цвета языка. Исследования канцерогенности комбинации амоксициллин/клавулановая кислота или компонентов по отдельности не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кремния диоксид коллоидный безводный,
ксантановая камедь,
ароматизатор клубничный*,
кросповидон, аспартам,
кармеллоза натрия,
кремния диоксид (безводный).

*Состав клубничного ароматизатора: кукурузный мальтодекстрин, триэтилцитрат, ароматизирующие вещества, пропиленгликоль, ароматическая композиция.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30°C.

Готовую суспензию хранить при температуре 2 - 8 °C не более 7 дней.

6.5. Характер и содержимое упаковки

Флакон из темного стекла с герметизирующей прокладкой, с навинчивающейся крышкой из полиэтилена/полипропилена с контролем первого вскрытия.

Амоксилав, (125 мг + 31,25 мг)/5 мл и (250 мг + 62,5 мг)/5 мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Текст ОХЛП

НД РБ

9820 - 2023

1 флакон в комплекте с дозирующим шприцом объемом 5 мл (с градуировкой 0,1 мл) из полиэтилена/полипропилена с адаптером из полиэтилена и листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление суспензии

После открытия навинчивающейся крышки проверяют целостность герметизирующей прокладки и ее контакт с горлышком флакона.

Встряхивают флакон, чтобы разрыхлить порошок. Препарат нельзя использовать, если перед приготовлением суспензии во флаконе видны комочки порошка.

Добавляют во флакон воду:

98 мл – для препарата Амоксилав (125 мг + 31,25 мг)/5 мл,

94 мл - для препарата Амоксилав (250 мг + 62,5 мг)/5 мл.

После добавления воды флакон закрывают, переворачивают и хорошо встряхивают.

Альтернативный способ: добавляют во флакон воду таким образом, чтобы ее уровень был немного ниже отметки, указанной на этикетке флакона, флакон закрывают, переворачивают и хорошо встряхивают. Затем доливают воду до этой отметки, флакон закрывают, переворачивают и еще раз хорошо встряхивают.

Перед каждым применением суспензию взбалтывают!

Оставшийся неиспользованным лекарственный препарат и отходы упаковки следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Slovenia,

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Verovskova 57, Ljubljana

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения в Республике Беларусь

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалз д. д.» (Словения) в Республике Беларусь, 220084, г. Минск, ул. Академика Купревича, 3, помещение 49.

тел. +375 (17) 370 16 20,

факс +375 (17) 370 16 21,

E-mail: patient.safety.cis@sandoz.com (для нежелательных явлений),

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству).

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

11239/23

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 28.03.2023

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): не применимо

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

05/2024

Условия отпуска

Отпускается по рецепту

Амоксиклав, (125 мг + 31,25 мг)/5 мл и (250 мг + 62,5 мг)/5 мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Текст ОХЛП

9820 - 2023

Общая характеристика лекарственного препарата доступна в информационно-коммуникационной сети «Интернет» по адресу <https://rceth.by/Refbank/>

