

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амоксиклав® 2х, 875 мг/125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 875 мг амоксициллина в форме амоксициллина тригидрата и 125 мг клавулановой кислоты в форме калия клавуланата – соотношение 7:1.

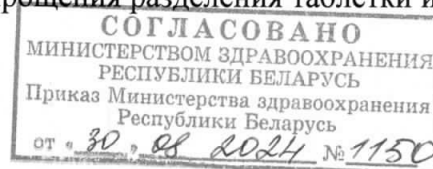
Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные таблетки от белого до белого с кремовым (бежевым) оттенком цвета с риской на обеих сторонах размером приблизительно 10,5 x 22,5 мм.

Линия разлома (риска) предназначена исключительно для упрощения разделения таблетки и ее проглатывания, а не разделения на равные дозы.



4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Амоксиклав 2х 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;
- обострение хронического бронхита (адекватно диагностированное);
- 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 использованию антибактериальных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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, масса тела и функция почек, как указано далее.

При приеме препарата по 1 таблетке 2 раза в сутки в рекомендованных ниже дозах взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг будут получать общую суточную дозу, равную 1750 мг амоксициллина/250 мг клавулановой кислоты, а при приеме по 1 таблетке 3 раза в сутки – 2625 мг амоксициллина /375 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 (смотрите информацию о длительной терапии в разделе 4.4).

Взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг

Рекомендованные дозы:

- стандартная доза (для всех показаний) – одна таблетка два раза в сутки;
- более высокая доза (особенно для лечения таких инфекций, как средний отит, синусит, инфекции нижних дыхательных путей и мочевыводящих путей) – одна таблетка три раза в сутки.

Пациенты пожилого возраста (>65 лет)

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Амоксилав 2х не применяется для лечения пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин, поскольку рекомендаций по подбору дозы препарата для этих пациентов не разработано.

Пациенты с нарушением функции печени

Применять с осторожностью. Регулярно контролировать функцию печени.

(см. разделы 4.3 и 4.4).

Дети с массой тела менее 40 кг

Лекарственный препарат Амоксилав 2х не предназначен для детей с массой тела менее 40 кг.

Способ применения

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

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

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 проводят 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 на пенициллины и с атопией в анамнезе. В случае развития аллергической реакции терапию препаратом Амоксилав 2х прекращают, взамен назначают 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.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

В случаях доказанной восприимчивости возбудителей инфекции к амоксициллину рассматривают переход с препарата Амоксицилав 2х на амоксициллин в соответствии с официальными руководствами.

Данная лекарственная форма препарата непригодна для применения, если существует высокий риск того, что предполагаемые возбудители обладают резистентностью, обусловленной не продукцией бета-лактамаз, чувствительных к ингибированию клавулановой кислоты, а изменением пенициллинсвязывающих белков (в том числе резистентный *S. pneumoniae*).

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

Терапии препаратом Амоксицилав 2х 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 препарата Амоксицилав 2х 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 (ОГЭП) (см. раздел 4.8). Такая реакция требует прекращения терапии препаратом Амоксицилав 2х и является противопоказанием к последующему применению амоксициллина.

Лечение пациентов с печеночной недостаточностью проводят с осторожностью (см. разделы 4.2, 4.3, 4.8).

Нежелательные реакции 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 наступают 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 среди пациентов с серьезными основными заболеваниями или принимавших сопутствующие лекарственные препараты, способные поражать печень (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 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 Амоксицилав 2х, 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 обязателен надлежащий контроль показателей свертывания. 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 терапии высокими дозами амоксициллина рекомендовано достаточное потребление жидкости

и контроль диуреза для 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 следует пользоваться ферментативными методами с глюкозооксидазой, так как неферментативные методы иногда дают ложноположительные результаты.

Наличие клавулановой кислоты в препарате Амоксиклав 2х 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 2х, должны интерпретироваться с осторожностью и подтверждаться другими диагностическими методами.

Вспомогательные вещества

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, лекарственного препарата содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть препарат по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пероральные антикоагулянты

Описаны случаи повышения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, получавших поддерживающую терапию аценокумаролом или варфарином на фоне назначенного курса амоксициллина. При необходимости одновременного назначения препаратов тщательно контролируют протромбиновое время или МНО в начале и после прекращения лечения амоксициллином. 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 одновременно пробенецид, который снижает секрецию амоксициллина почечными канальцами. Одновременное применение пробенецида с препаратом Амоксиклав может привести к повышению и к более длительному поддержанию уровня амоксициллина в крови.

Микофенолата мофетил

У пациентов, получавших 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное вредное воздействие на беременность, эмбриональное/внутриутробное развитие, роды или послеродовое развитие (см. раздел 5.3).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Принято Министерством здравоохранения
Республики Беларусь

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 детей на грудном вскармливании возможно развитие диареи и грибковых инфекций слизистых оболочек, что может потребовать прекращения грудного вскармливания.

Следует учитывать возможность сенсибилизации. Терапия препаратом в период грудного вскармливания возможна лишь после оценки соотношения пользы и риска лечащим врачом.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать 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.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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, сывороточный 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

Очень часто: диарея.

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

Нечасто: нарушение пищеварения.

Частота неизвестна: антибиотико-ассоциированный колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит, смотрите раздел 4.4), «черный» язык, синдром энтероколита, индуцированного лекарственным препаратом, острый панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: увеличение 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 реакции наблюдались на фоне применения других пенициллинов и цефалоспоринов, см. раздел 4.4).

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 (ОГЭП) и реакция на лекарственные средства 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

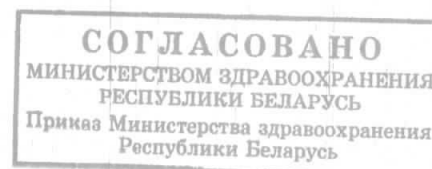
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Веб-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. Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз.

Код АТХ: J01CR02.

Механизм действия

Амоксициллин является полусинтетическим пенициллином, бета-лактамым антибиотиком, который ингибирует один или более фермент (часто называемый пенициллин-связывающим белком) 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.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

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

Механизмы резистентности

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

- инактивация бактериальными бета-лактамазами, нечувствительными к ингибирующему действию клавулановой кислоты, включая бета-лактамазы классов В, С и D;
- изменение пенициллинсвязывающих белков, в результате которого снижается сродство антибактериальных препаратов к целевым структурам.

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

Пределы чувствительности

Контрольные значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) для амоксициллина/клавулановой кислоты, установленные Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) представлены в таблице*

Микроорганизм	Пределы чувствительности (мкг/мл)		
	Чувствительные	Промежуточные	Резистентные
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Коагулазонегативные стафилококки ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Грамотрицательные анаэробы ¹	≤ 4	8	> 8
Грамположительные анаэробы ¹	≤ 4	8	> 8
Невидоспецифичные пределы ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹Приведенные значения относятся к концентрациям амоксициллина. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты – 2 мг/л.

²Полученные значения соответствуют концентрациям оксациллина.

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

⁴Предел устойчивости $R > 8$ мг/л гарантирует, что все изоляты с механизмами устойчивости будут признаны устойчивыми.

⁵Предельные значения в таблице основаны на пределах чувствительности к бензилпенициллину.

* Актуальные данные EUCAST см. по адресу www.eucastrg.org.

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 burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*.

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

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

¹Инфекции, 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 в начале приема пищи. 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.

Когда группы здоровых добровольцев два раза в день принимали натошак комбинированный препарат в виде таблеток 875 мг/125 мг, максимальные концентрации в сыворотке (C_{max}) составляли $11,64 \pm 2,78$ мкг/мл для амоксициллина и $2,18 \pm 0,99$ мкг/мл для клавулановой кислоты. Время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови (T_{max})

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

составляло 1,5 часа (диапазон 1,0-2,5) для амоксициллина и 1,25 часа (диапазон 1,0-2,0) для клавулановой кислоты. Средние значения показателя $T_{1/2}$ составляли $1,19 \pm 0,21$ ч для амоксициллина и $0,96 \pm 0,12$ ч для клавулановой кислоты.

Концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке, достигаемые при приеме внутрь комбинированного препарата, 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 плохо (не в достаточной степени) проникает в спинномозговую жидкость.

Амоксициллин, подобно большинству пенициллинов, 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.

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 характеризуется средним периодом полувыведения около одного часа и средним общим клиренсом около 25 л/ч у здоровых лиц. Примерно 60-70% амоксициллина и примерно 40-65% клавулановой кислоты выводится в неизмененном виде с мочой в первые 6 ч после однократного приема таблеток амоксициллин/клавулановая кислота 250 мг/125 мг или 500 мг/125 мг. Уровень выведения с мочой в рамках 24-часового периода составляет 50-85% для амоксициллина и 27-60% для клавулановой кислоты. Максимальное количество клавулановой кислоты выводится в первые два часа после приема препарата.

Возраст

Период полувыведения амоксициллина у детей в возрасте от трех месяцев до двух лет, детей более старшего возраста и взрослых лиц аналогичен. Пожилым лицам дозу подбирают с осторожностью ввиду возможного снижения функции почек и при необходимости регулярно проверяют работу почек.

Пол

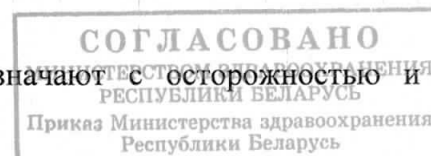
Фармакокинетика амоксициллина или клавулановой кислоты не зависит от пола пациента.

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 адекватных уровней клавулановой кислоты (смотрите раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

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

Ядро таблетки:

- кремния диоксид коллоидный безводный;
- магния стеарат;
- тальк;
- повидон К25;
- кросповидон Тип А;
- целлюлоза микрокристаллическая.

Пленочная оболочка таблетки:

- триэтилцитрат;
- гипромеллоза 2910;
- тальк;
- диоксид титана Е 171;
- этилцеллюлоза;
- натрия лаурилсульфат;
- цетиловый спирт.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в оригинальной упаковке (блистере) с целью защиты от света и влаги.

6.5. Характер и содержимое упаковки

По 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистерах из алюминиевой фольги, по 2 блистера вместе 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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

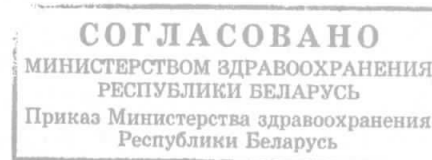
Словения,

Сандоз Фармасьютикалз д.д., Веровшкова 57, Любляна.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения в Республике Беларусь

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь



9831 - 2023

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

11251/23

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

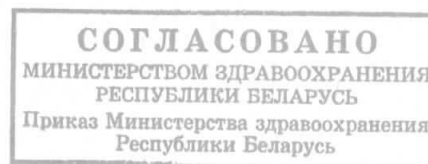
Дата первой регистрации: 24.05.2023

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): не применимо

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Условия отпуска

Отпускается по рецепту



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