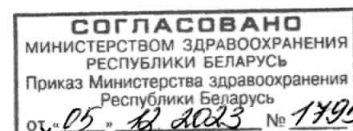


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АМОКЛАВ ФАРМЛЭНД, 500 мг/125 мг, таблетки, покрытые оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 500 мг амоксициллина (в виде амоксициллина тригидрата), 125 мг клавулановой кислоты (в виде калия клавуланата разведенного микрокристаллической целлюлозой (1:1)).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в подразделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой.

Таблетки белого или почти белого цвета, овальной формы, с риской на одной стороне, покрытые оболочкой. На поверхности таблеток допускается шероховатость.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат АМОКЛАВ ФАРМЛЭНД показан для лечения следующих инфекций у взрослых и детей:

- острый бактериальный синусит (адекватно диагностированный);
- острый средний отит;
- обострение хронического бронхита (адекватно диагностированное);
- внебольничная пневмония;
- цистит;
- пиелонефрит;
- инфекции кожи и мягких тканей, в частности, флегмона, укусы животных, тяжелый дентальный абсцесс с распространением воспаления на подкожную клетчатку;
- инфекции костей и суставов, в частности, остеомиелит.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Расчет дозы лекарственного препарата АМОКЛАВ ФАРМЛЭНД осуществляется по амоксициллину и клавулановой кислоте, за исключением случаев, когда дозирование ведется по каждому компоненту в отдельности.

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

Длительность лечения определяется клинической картиной. Некоторые инфекции (например, остеомиелит) требуют более продолжительного лечения. Прием не следует продолжать дольше 14 дней без пересмотра клинической ситуации (см. подраздел 4.4).

Взрослые и дети с массой тела 40 кг и более

Рекомендуемый режим дозирования: одна таблетка препарата АМОКЛАВ ФАРМЛЭНД 500 мг/125 мг три раза в день.

Дети с массой тела менее 40 кг

Рекомендуемый режим дозирования: от 20 мг/5 мг/кг/день до 60 мг/15 мг/кг/день в три приема. В таблице ниже представлена получаемая доза (мг/кг массы тела) в однократной дозе (1 таблетка препарата АМОКЛАВ ФАРМЛЭНД 500 мг/125 мг у детей с массой тела от 25 до 40 кг).

Масса тела (кг)	Рекомендуемая однократная доза (мг/кг массы тела)	
	Амоксициллин	Клавулановая кислота
	6,67-20	1,67-5
40 кг	12,5	3,1
35 кг	14,3	3,6
30 кг	16,7	4,2
25 кг	20,0	5,0

Для лечения детей в возрасте до 6 лет включительно или с массой тела менее 25 кг предпочтительно использовать лекарственные формы в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь.

Поскольку таблетки нельзя разделить для обеспечения надлежащего режима дозирования, препарат АМОКЛАВ ФАРМЛЭНД, 500 мг/125 мг не следует применять у детей с массой тела менее 25 кг.

Отсутствуют клинические данные о применении комбинации амоксициллин/клавулановая кислота с соотношением активных компонентов 4:1 в дозах более 40 мг/10 мг/кг в день у детей в возрасте до двух лет.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция режима дозирования не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция режима дозирования при клиренсе креатинина более 30 мл/мин не требуется.

Коррекция дозы у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин основывается на максимальном рекомендуемом уровне амоксициллина.

Взрослые и дети ≥ 40 кг

Клиренс креатинина 10-30 мл/мин: 500 мг/125 мг 2 раза в сутки.

Клиренс креатинина < 10 мл /мин: 500 мг/125 мг 1 раз в сутки.

Гемодиализ: 500 мг/125 мг каждые 24 часа + 500 мг/125 мг во время диализа с повторной дозой в конце диализа (в связи со снижением сывороточных концентраций амоксициллина и клавулановой кислоты).

Дети < 40 кг

Клиренс креатинина 10-30 мл/мин: 15 мг/3,75 мг/кг 2 раза в сутки (максимально 500 мг/125 мг 2 раза в сутки).

Клиренс креатинина < 10 мл /мин: 15 мг/3,75 мг/кг один раз в сутки (максимально 500 мг/125 мг).

Гемодиализ: 15 мг/3,75 мг/кг один раз в сутки. Перед началом гемодиализа 15 мг/3,75 мг/кг. Для восстановления концентрации действующих компонентов лекарственного препарата после завершения диализа следует ввести 15 мг/3,75 мг/кг.

Пациенты с нарушением функции печени

Лечение должно проводиться с осторожностью, при регулярном мониторинговании функции печени (см. подразделы 4.3 и 4.4).

Способ применения

Препарат АМОКЛАВ ФАРМЛЭНД предназначен для приема внутрь.

Для минимизации потенциально возможных нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта лекарственный препарат следует принимать во время приема пищи.

4.3. Противопоказания

– Гиперчувствительность к действующим веществам препарата, к любому антибиотику из

пенициллинового ряда или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в подразделе 6.1.

- Тяжелая реакция гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) в анамнезе, возникновение которой связано с приемом любого другого антибиотика бета-лактамной группы (например, цефалоспоринов, карбапенемов или монобактамов).
- Желтуха или нарушения функции печени в анамнезе, которые развились на фоне приема комбинации «амоксциллин/клавулановая кислота» (см. подраздел 4.8).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом лечения необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие бета-лактамы антибиотики (см. подразделы 4.3 и 4.8).

Были получены сообщения о развитии серьезных, иногда летальных реакций гиперчувствительности (включая анафилактоидные и тяжелые кожные 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. подраздел 4.8). Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллин, 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. подраздел 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.

Если было подтверждено, что инфекция вызвана амоксициллин-чувствительными организмами, следует рассмотреть возможность перехода с терапии амоксициллином/клавулановой кислотой на терапию амоксициллином в соответствии с официальными руководствами.

Препарат АМОКЛАВ ФАРМЛЭНД не подходит к применению 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. Эти лекарственные формы не должны использоваться в лечении инфекций, вызванных пенициллин-резистентным *S.pneumoniae*.

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

Не рекомендуется назначение амоксициллина/клавулановой кислоты при подозрении на инфекционный мононуклеоз, поскольку у таких пациентов отмечается кореподобная сыпь после приема амоксициллина.

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

Длительное лечение может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

Возникновение пустул на эритематозных участках кожи с лихорадкой в начале лечения может быть симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза. Возникновение данной нежелательной реакции требует отмены препарата и является противопоказанием к дальнейшему применению амоксициллина.

Комбинация амоксициллина/клавулановой кислоты должна с осторожностью применяться у пациентов с признаками печеночной недостаточности (см. подразделы 4.2, 4.3).

Нежелательные явления со стороны печени наблюдались, главным образом, у мужчин и пациентов пожилого возраста и могут быть связаны с длительной терапией. Данные

нежелательные явления 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, являются обратимыми. Нежелательные явления со стороны печени могут быть тяжелыми, в исключительно редких случаях имелись сообщения о летальных исходах. Почти во всех случаях это были лица с серьезной сопутствующей патологией или лица, получавшие одновременно потенциально гепатотоксичные препараты.

О колите, связанном с приемом антибиотиков, сообщалось при применении практически всех антибактериальных препаратов. Данная нежелательная реакция может варьировать по степени тяжести от легкой до угрожающей жизни (см. подраздел 4.8). Поэтому следует рассмотреть возможность данного диагноза у пациентов, у которых в ходе лечения или после введения любых антибиотиков развивается диарея. При возникновении антибиотик-ассоциированного колита лекарственный препарат должен быть немедленно отменен. Пациенту необходимо обратиться за консультацией к врачу, который назначит соответствующее лечение. В подобной ситуации противопоказано применение лекарственных препаратов, угнетающих перистальтику.

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. подраздел 4.5 и 4.8).

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 мочевыми катетерами следует регулярно проверять проходимость катетера (см. подраздел 4.8 и 4.9).

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

Информация о вспомогательных веществах

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Пероральные антикоагулянты и пенициллиновые антибиотики широко используются в

клинической практике без сообщений об их взаимодействии. Однако в литературе описываются случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости одновременного применения протромбиновое время или МНО должны тщательно мониторироваться при назначении или отмене амоксициллина. Кроме того, может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

Метотрексат

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

Пробенецид

Не рекомендуется применять препарат АМОКЛАВ ФАРМЛЭНД одновременно с пробенецидом. Пробенецид снижает канальцевую секрецию амоксициллина, и поэтому одновременное применение комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты и пробенецида 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 не могут точно отражать общие изменения экспозиции микофеноловой кислоты. В связи с этим, как правило, не требуется корректировка дозы микофенолата мофетила при отсутствии клинических признаков нарушения функции трансплантата. Однако следует проводить тщательный клинический мониторинг во время приема комбинации лекарственных препаратов, а так же вскоре после окончания лечения антибиотиком.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных не выявили прямого или опосредованного негативного воздействия амоксициллина/клавулановой кислоты на течение беременности, эмбриональное/фетальное развитие, роды или послеродовое развитие. 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 повышением риска некротизирующего энтероколита у новорожденных. Следует избегать приема лекарственного препарата во время беременности, за исключением тех случаев, когда врач считает прием необходимым.

Кормление грудью

Оба действующих вещества лекарственного препарата проникают в грудное молоко (влияние клавулановой кислоты на детей, вскармливаемых грудным молоком, не известно). В связи с этим существует вероятность развития диареи или грибковой инфекции слизистых оболочек у детей, находящихся на грудном вскармливании, поэтому может потребоваться его прекращение. Следует принимать во внимание возможность сенсибилизации. Комбинация амоксициллин/клавулановая кислота может применяться во время грудного вскармливания только после оценки соотношения «польза – риск» лечащим врачом.

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

Специальных исследований не проводилось, однако возможно возникновение нежелательных реакций (аллергические реакции, головокружение, судороги), которые могут оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Наиболее часто встречаемые нежелательные реакции: диарея, тошнота и рвота.

Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения, перечислены ниже по системам и органам, частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется по следующей классификации: 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: чрезмерный рост нечувствительных организмов.

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 (см. подраздел 4.4).

Нарушения со стороны иммунной системы (см. подразделы 4.4 и 4.3).

Частота неизвестна: ангионевротический отек, анафилаксия, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головокружение, головная боль.

Частота неизвестна: обратимая гиперактивность, судороги (см. подраздел 4.4), асептический менингит.

Нарушения со стороны сердца

Частота неизвестна: синдром Коуниса (аллергический коронарный синдром).

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: диарея.

Часто: тошнота, рвота.

Нечасто: расстройства пищеварения.

Частота неизвестна: колит, индуцированный приемом антибиотиков (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит), черный «волосатый» язык, синдром энтероколита, индуцированного лекарственным препаратом.

Тошнота чаще наблюдается при приеме внутрь высоких доз. Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта могут быть уменьшены при приеме лекарственного препарата совместно с едой.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ). Умеренное повышение активности АСТ и АЛТ наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамами антибиотиками, однако клиническая значимость данного явления неизвестна.

Частота неизвестна: гепатит и холестатическая желтуха. Данные нежелательные реакции отмечались при терапии другими пенициллинами и цефалоспоридами.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, зуд, крапивница.

Редко: мультиформная эритема.

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулёз, реакция на лекарственный препарат с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. подразделы 4.3 и 4.4), IgA зависимый линейный дерматоз.

В случае возникновения любых аллергических реакций лечение препаратом АМОКЛАВ ФАРМЛЭНД необходимо прекратить.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: интерстициальный нефрит, кристаллурия (включая острое повреждение почек) (см. подраздел 4.9).

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 направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

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

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

<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы и признаки

Возможно развитие симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, а также нарушения водно-электролитного баланса. Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводящая к почечной недостаточности (см. подраздел 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. подраздел 4.4).

Лечение

Может проводиться симптоматическая коррекция нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта с особым вниманием 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.

Код АТХ: J01CR02.

Механизм действия

Амоксициллин — полусинтетический пенициллин (бета-лактамы антибиотик), который ингибирует один или более ферментов (известные как пенициллинсвязывающие белки) в процессе биосинтеза бактериального пептидогликана, который является объединяющим 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 бета-лактамаз, вырабатываемых резистентными бактериями, и поэтому спектр активности собственно амоксициллина не включает микроорганизмы, которые продуцируют эти ферменты.

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Основным фактором, определяющим эффективность амоксициллина, является время превышения минимальной подавляющей концентрации ($T > МПК$).

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 антибактериального препарата к данной мишени действия.

Кроме того, изменения в проницаемости оболочки микроорганизма, а также экспрессия эффлюксных насосов может вызвать или способствовать развитию бактериальной резистентности, особенно у грамотрицательных бактерий.

Пограничные значения

В качестве пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) для комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты используются значения, установленные Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST).

Микроорганизм	Пограничные значения чувствительности (мкг/мл)	
	Чувствительные	Резистентные
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus</i> spp.	Примечание ^{2а, 3а, 3б, 4}	Примечание ^{2а, 3а, 3б, 4}
<i>Enterococcus</i> spp. ⁷	$\leq 4^{1,5}$	$> 8^{1,5}$
Стрептококки групп А, В, С, G ^{2б, 8} (показания, не включающие менингит)	Примечание ^{2б}	Примечание ^{2б}
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	$\leq 0,5^{1,6}$	$> 1^{1,6}$
Enterobacterales при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей	$\leq 32^1$	$> 32^1$
Грамотрицательные анаэробные бактерии	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Грамположительные анаэробные бактерии (за исключением <i>Clostridioides difficile</i>)	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Пограничные значения, не являющиеся видоспецифическими	$\leq 2^1$	$> 8^1$
Стрептококки группы <i>Viridans</i> ⁸	Примечание ^{2а, 9}	Примечание ^{2а, 9}
<i>Pausteuella multocida</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 0,001^1$	$> 8^1$

- ¹ Для целей определения чувствительности концентрация клавулановой кислоты установлена на уровне 2 мг/л.
- ^{2a} Пограничные значения, приведенные в таблице, основаны на пограничных значениях бензилпенициллина. Чувствительность определяется на основании чувствительности к бензилпенициллину.
- ^{2b} Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к пенициллинам определяется на основании их чувствительности к бензилпенициллину (показания, не включающие менингит), за исключением чувствительности к феноксиметилпенициллину и изоксазолилпенициллинам у стрептококков группы В.
- ^{3a} Большинство стафилококков вырабатывают пенициллиназу, а некоторые являются резистентными к метициллину. Каждый из этих механизмов обеспечивает их резистентность к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Стафилококки, которые в рамках испытаний демонстрируют чувствительность к бензилпенициллину и цефокситину, могут считаться чувствительными ко всем пенициллинам. Стафилококки, которые в рамках испытаний демонстрируют резистентность к бензилпенициллину, но чувствительность к цефокситину, являются чувствительными к комбинациям с ингибитором бета-лактамаз, изоксазолилпенициллинам (оксациллину, клоксациллину, диклоксациллину и флуоксациллину) и нафциллину. В случае назначения препаратов для приема внутрь следует принимать во внимание возможность достижения достаточного уровня экспозиции в очаге инфекции. Стафилококки, которые в рамках испытаний демонстрируют резистентность к цефокситину, являются резистентными ко всем пенициллинам.
- ^{3b} Большинство коагулазонегативных стафилококков вырабатывают пенициллиназу, а некоторые являются резистентными к метициллину. Каждый из этих механизмов обеспечивает их резистентность к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. В настоящее время отсутствуют какие-либо надежные методы, которые позволили бы обнаружить выработку пенициллиназы у коагулазонегативных стафилококков, однако резистентность к метициллину может быть выявлена при помощи цефокситина описанным образом.
- ⁴ Чувствительные к ампициллину бактерии *S. saprophyticus* не имеют гена *mecA* и являются чувствительными к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (в комбинации с ингибитором бета-лактамаз или без него).
- ⁵ Чувствительность к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (в комбинации с ингибитором бета-лактамаз или без него) может быть определена на основании чувствительности к ампициллину. Резистентность к ампициллину встречается нечасто у *E. faecalis* (необходимо подтверждение на основании МПК), но часто у *E. faecium*.
- ⁶ Скрининг с применением диска с 1 мкг оксациллина или испытание по определению МПК бензилпенициллина следует использовать для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам. В случае если результат скрининга является отрицательным (диаметр зоны подавления роста вокруг диска с оксациллином ≥ 20 мм или МПК бензилпенициллина $\leq 0,06$ мг/л), все бета-лактамные препараты, для которых установлены клинические пограничные значения, могут считаться чувствительными без необходимости проведения дальнейших испытаний.
- ⁷ Пограничные значения аминопенициллинов для энтерококков основаны на внутривенном введении. Значения, установленные для перорального применения, относятся только к инфекциям мочевыводящих путей.
- ⁸ Стрептококки групп А, В, С и G не продуцируют бета-лактамазы. Добавление ингибитора бета-лактамаз не обеспечивает какую-либо дополнительную клиническую пользу.
- ⁹ Для скрининга резистентности стрептококков группы *Viridans* к бета-лактамам может использоваться бензилпенициллин (МПК или диско-диффузионный метод). Изоляты с отрицательным результатом скрининга могут считаться чувствительными к бета-лактамам, для которых установлены клинические пограничные значения. Изоляты с положительным результатом скрининга должны быть исследованы на предмет чувствительности к отдельным препаратам. Для изолятов с отрицательным результатом скрининга резистентности к бензилпенициллину (МПК $\leq 0,25$ мг/л) чувствительность может быть определена на основании чувствительности к бензилпенициллину или ампициллину. Для изолятов с положительным результатом скрининга резистентности к бензилпенициллину (МПК $> 0,25$ мг/л) чувствительность определяется на основании чувствительности к ампициллину.

Бактериологическая чувствительность к антибиотикам изменяется в зависимости от региона и с течением времени. Желательно принимать во внимание локальные данные по чувствительности, особенно, если речь идет о 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, *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 viridans*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

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

Анаэробные микроорганизмы:

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

Микроорганизмы, для которых возможно наличие приобретенной резистентности

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

*Enterococcus faecium***

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.*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas sp.*, *Serratia sp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Другие микроорганизмы

Chlamydia pneumoniae, *Chlamodophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumonia*.

*Все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к амоксициллину/клавулановой кислоте.

**Природная умеренная чувствительность в отсутствии приобретенного механизма резистентности.

¹ Препараты амоксициллина/клавулановой кислоты дозировкой 500 мг/125 мг не подходят для лечения инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, резистентных к пенициллину (см. подразделы 4.2 и 4.4).

² В некоторых странах сообщалось о штаммах со сниженной чувствительностью с частотой более 10 %.

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 значения фармакокинетических параметров, полученные при проведении исследования, в котором участвовала группа здоровых добровольцев, получавших амоксициллин/клавулановую кислоту натошак (1 таблетка 500 мг/125 мг 3 раза в день).

Среднее значение фармакокинетических параметров ($\pm$ относительное)				
Амоксициллин/ клавулановая кислота	C_{max} (мкг/мл)	T_{max}^* (ч)	AUC (0-24ч) (мкг·ч/мл)	$T_{1/2}$ (ч)
Амоксициллин	7,19 $\pm 2,26$	1,5 (1,0 – 2,5)	53,5 $\pm 8,87$	1,15 $\pm 0,20$
Клавулановая кислота	2,40 $\pm 0,83$	1,5 (1,0 – 2,0)	15,72 $\pm 3,86$	0,98 $\pm 0,12$

***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 крови при пероральном приеме комбинированного препарата сходны с таковыми при приеме эквивалентных доз амоксициллина или клавулановой кислоты по отдельности.

Распределение

С белками плазмы крови связывается 25 % общего количества клавулановой кислоты и 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 амоксициллин и клавулановая кислота обнаруживаются в желчном пузыре, органах брюшной полости, коже, жировой, мышечной тканях, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи и гнойном отделяемом. Амоксициллин не проникает в достаточной мере в спинномозговую жидкость.

В исследованиях на животных не было обнаружено кумуляции компонентов препарата в каком-либо органе. Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке также обнаружены следовые количества клавулановой кислоты. Показано, что амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер.

Биотрансформация

Около 10%-25% начальной дозы амоксициллина экскретируется с мочой в виде неактивного метаболита — пеницилловой кислоты. Клавулановая кислота в организме подвергается интенсивному метаболизму и элиминируется с мочой и калом, а также в виде диоксида углерода с выдыхаемым воздухом.

Элиминация

Амоксициллин выводится, в основном, почками, клавулановая кислота — посредством как почечного, так и внепочечного механизмов.

У здоровых субъектов среднее значение периода полувыведения для амоксициллина/клавулановой кислоты составляет около одного часа, а среднее значение общего клиренса — около 25 л/ч. После приема одной таблетки амоксициллина с клавулановой кислотой около 60-70 % амоксициллина и около 40-65 % клавулановой кислоты выводится с мочой в неизмененном виде в течение первых 6 ч после приема одной таблетки препарата амоксициллина с клавулановой кислотой дозировкой 250 мг/125 мг или 500 мг/125 мг. В ряде исследований было установлено, что в течение 24 часов с мочой выводится 50-85 % амоксициллина и 27-60 % клавулановой кислоты. Основное количество клавулановой кислоты выводится в течение первых 2 часов после введения. Одновременное применение пробенецида замедляет экскрецию амоксициллина, но не влияет на почечную экскрецию клавулановой кислоты (см. подраздел 4.5).

Возраст

Период полувыведения амоксициллина у детей в возрасте от 3 месяцев до 2 лет и детей старшего возраста и взрослых совпадают. Для очень маленьких детей (в том числе недоношенных новорожденных) в первую неделю жизни интервал введения не должен превышать два раза в день в связи с незрелостью почечного пути элиминации. Поскольку у пациентов пожилого возраста наиболее вероятно снижение почечной функции, необходимо проявлять осторожность при подборе дозы и контролировать функцию почек.

Пол

При пероральном приеме половые различия у здоровых мужчин и женщин не оказывают существенного влияния на фармакокинетику амоксициллина и клавулановой кислоты.

Пациенты с нарушением функции почек

Общий сувороточный клиренс амоксициллина/клавулановой кислоты уменьшается пропорционально снижению функции почек. Снижение клиренса более выражено для амоксициллина по сравнению с клавулановой кислотой, поскольку большая часть амоксициллина выводится почками. При нарушении функции почек дозы назначаются таким образом, чтобы предотвратить чрезмерное накопление амоксициллина при сохранении необходимого уровня клавулановой кислоты.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени необходимо с осторожностью назначать дозу и регулярно контролировать функцию печени.

5.3. Данные доклинической безопасности

Данные доклинического изучения безопасности, генотоксичности и репродуктивной токсичности свидетельствуют об отсутствии специфической опасности для человека. При исследовании токсичности повторных доз амоксициллина с клавулановой кислотой у собак наблюдали раздражение желудка, рвоту, а также обесцвечивание языка. Исследования канцерогенности амоксициллина с клавулановой кислотой или другими компонентами препарата не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки: микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия крахмалгликолят (тип А).

Оболочка: гидроксипропилметилцеллюлоза, коповидон, полиэтиленгликоль, глицерилкаприлкарбат, полидекстроза, титана диоксид (E171).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 6 таблеток в контурной безъячейковой упаковке из фольги алюминиевой. 2 или 3 контурные безъячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем во вторичной упаковке из картона коробочного.

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

Нет особых требований.

6.7. Порядок отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ



Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью
«ФАРМЛЭНД» (СП ООО «ФАРМЛЭНД»)

Республика Беларусь, 222603, Минская область, г. Несвиж, ул. Ленинская, 124, к. 3

E-mail: mail@pharmland.by

Претензии потребителей направлять в адрес держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА