

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амоксиклав® Квиктаб®, 500 мг/125 мг, таблетки диспергируемые,
Амоксиклав® Квиктаб®, 875 мг/125 мг, таблетки диспергируемые.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества:

Амоксиклав Квиктаб, 500 мг/125 мг, таблетки диспергируемые

Каждая таблетка содержит: 500 мг амоксициллина в форме амоксициллина тригидрата и 125 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли.

Амоксиклав Квиктаб, таблетки диспергируемые, 875 мг/125 мг

Каждая таблетка содержит: 875 мг амоксициллина в форме амоксициллина тригидрата и 125 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки диспергируемые.

Описание:

Амоксиклав Квиктаб, 500 мг/125 мг, таблетки диспергируемые

Желто-коричневые, в крапинку, овальные таблетки, размером приблизительно 22 x 11 мм.

Амоксиклав Квиктаб, 875 мг/125 мг, таблетки диспергируемые

Желто-коричневые, в крапинку, овальные таблетки, размером приблизительно 25 x 13 мм.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Амоксиклав Квиктаб 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 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 средств.

4.2. Режим дозирования и способ применения

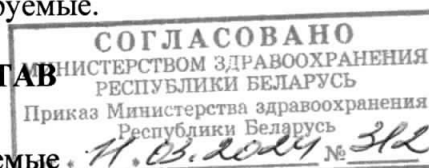
Режим дозирования

Дозы отражают содержание амоксициллина и клавулановой кислоты.

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

- предполагаемых возбудители и их возможную восприимчивость к антибактериальным препаратам;
- тяжесть и локализацию инфекции;
- возраст, массу тела и функцию почек, как указано далее.

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



При приеме таблеток диспергируемых 500 мг/125 мг в рекомендованных ниже дозах взрослые и дети с массой тела > 40 кг будут получать общую суточную дозу равную 1500 мг амоксициллина/375 мг клавулановой кислоты. При приеме препарата по 1 таблетке диспергируемой 875 мг/125 мг 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 диспергируемой 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 (см. информацию о длительной терапии в разделе 4.4).

Взрослые и дети с массой не менее 40 кг

Рекомендованные дозы:

- стандартная доза (для всех показаний) – одна таблетка 500 мг/125 мг три раза в сутки (каждые 8 часов) или одна таблетка 875 мг/125 мг два раза в сутки (каждые 12 часов);
- более высокая доза (в более тяжелых случаях) – одна таблетка 875 мг/125 мг три раза в сутки (каждые 8 часов).

Дети с массой тела < 40 кг

Рекомендуемый режим дозирования для таблеток диспергируемых 500 мг/125 мг: от 20 мг/5 мг/кг/сутки до 60 мг/15 мг/кг/сутки, в 3 приема.

Рекомендуемый режим дозирования для таблеток диспергируемых 875 мг/125 мг: от 25 мг/3,6 мг/кг/сутки до 45 мг/6,4 мг/кг/сутки, в 2 приема;

Возможен режим дозирования 2 раза в сутки в дозе до 70 мг/10 мг/кг/сутки при некоторых инфекциях (таких как средний отит, синусит и инфекции нижних дыхательных путей).

Поскольку таблетки с дозировкой 875 мг/125 мг не могут быть разделены, у детей с массой тела менее 25 кг не следует применять таблетки диспергируемые Амоксилав Квиктаб 875 мг/125 мг.

У детей младше 2-х лет отсутствует опыт применения препарата в дозировке 500 мг/125 мг в дозе более 40 мг/10 мг/кг в сутки, а также дозировки 875 мг/125 мг в дозе более 45 мг/6,4 мг/кг в сутки.

Клинические данные по применению препарата у пациентов младше 2-х месяцев отсутствуют, в связи с чем нет рекомендаций по дозированию для данной возрастной группы.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек (взрослые и дети ≥ 40 кг)

- легкие нарушения функции (клиренс креатинина >30 мл/мин): доза не изменяется;
- умеренное нарушение функции (клиренс креатинина 10 - 30 мл/мин): одна таблетка 500 мг/125 мг каждые 12 часов, применение таблеток 875 мг/125 мг не рекомендуется;
- тяжелое нарушение функции (клиренс креатинина <10 мл/мин): одна таблетка 500 мг/125 мг один раз в сутки, применение таблеток 875 мг/125 мг не рекомендуется;
- пациенты на гемодиализе: одна таблетка 500 мг/125 мг в сутки, плюс 500 мг/125 мг во время диализа и повторно в конце диализа (поскольку концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке снижаются)

Пациенты с нарушением функции печени

Применять с осторожностью. Регулярно контролировать функцию печени.

Опыт по использованию препарата у пациентов с печеночной недостаточностью является недостаточным для того, чтобы составить определенные рекомендации по дозированию (см. разделы 4.3 и 4.4).

Способ применения

Непосредственно перед применением таблетку следует растворить в воде (не менее чем в 50 мл) и тщательно перемешать полученную смесь. *Не рекомендуется глотать таблетку целиком.*

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

4.3. Противопоказания

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

Тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) на другие бета-лактамы препараты (например, 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 гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие бета-лактамы препараты (см. разделы 4.3 и 4.8).

Были получены сообщения о развитии серьезных реакций гиперчувствительности, иногда с летальным исходом, (включая анафилактоидные и тяжелые кожные нежелательные реакции) у пациентов, получающих терапию пенициллином. Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса (аллергического острого коронарного синдрома), серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда (см. раздел 4.8). Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллин, и у лиц с атопией. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение амоксициллином и начать соответствующую альтернативную терапию.

В случаях доказанной восприимчивости возбудителей инфекции к амоксициллину рассматривают переход с Амоксиклав Квиктаб 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 Амоксиклав Квиктаб 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 может увеличить вероятность кожных аллергических реакций.

Длительное лечение препаратом Амоксиклав Квиктаб 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). Такая реакция требует прекращения терапии препаратом Амоксиклав Квиктаб и является противопоказанием к последующему применению амоксициллина.

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

Нежелательные явления со стороны печени наблюдались преимущественно у мужчин и пожилых пациентов и потенциально связаны с длительным лечением. Эти нежелательные явления в очень редких случаях наблюдались у детей.

Во всех группах пациентов признаки и симптомы обычно возникают 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 у 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 Амоксиклав Квиктаб, обратиться к врачу и начать соответствующее лечение. В данной ситуации противопоказан прием средств, угнетающих перистальтику.

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

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 доза должна быть скорректирована в соответствии со степенью тяжести недостаточности (см. раздел 4.2).

У пациентов со сниженным диурезом в очень редких случаях сообщалось о развитии кристаллурии (включая острое повреждение почек), преимущественно при парентеральном применении препарата. Во время терапии высокими дозами амоксициллина рекомендовано достаточное потребление жидкости и контроль диуреза для снижения вероятности амоксициллин-ассоциированной кристаллурии. У пациентов с установленным мочевым 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 Амоксиклав Квиктаб 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 получавших препарат пациентов, у которых в дальнейшем определялось отсутствие инфекций *Aspergillus*. Отмечались перекрестные реакции с неаспергиллезными полисахаридами и полифуранозами в рамках теста ИФА на *Aspergillus*. Положительные результаты анализов у пациентов, принимающих Амоксиклав Квиктаб, должны интерпретироваться с осторожностью и подтверждаться другими диагностическими методами.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пероральные антикоагулянты

Описаны случаи повышения международного нормализованного отношения у пациентов, получающих поддерживающую терапию аценокумаролом или варфарином на фоне

назначенного курса амоксициллина. При необходимости одновременного назначения препаратов тщательно контролируют протромбиновое время или международное нормализованное отношение в начале и после прекращения лечения амоксициллином. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов (см. разделы 4.4 и 4.8).

Метотрексат

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

Пробенецид

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

Микофенолата мофетил

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

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).

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

Исследований по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. 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

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются диарея, тошнота и рвота.

Перечень нежелательных реакций

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной 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).

Инфекционные и паразитарные заболевания

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).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень частые: диарея.

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

Нечасто: диспепсия.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение уровней 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, 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, 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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

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

Веб-сайт: 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 ($T > МПК$) 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 средство 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 (www.eucast.org, версия 12, от 01.01.2022*)

Микроорганизм	Пределы чувствительности (мкг/мл)	
	Чувствительные	Резистентные
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹¹	≤ 0,001 ¹	> 2 ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 ¹	> 1 ¹
<i>Staphylococcus</i> spp.	Примечание ^{2,3,4}	Примечание ^{2,3,4}
<i>Enterococcus</i> ⁵	≤ 4 ^{1,6}	> 8 ^{1,6}
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁷	Примечание ⁸	Примечание ⁸
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{7,9}	≤ 0,5 ¹	> 1 ¹
Enterobacterales ¹⁰	≤ 8 ¹	> 8 ¹
-только при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей	≤ 32 ¹	> 32 ¹
Невидоспецифичные пределы	≤ 2 ¹	> 8 ¹

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

²Большинство *S. aureus* являются продуцентами пенициллиназы, а некоторые из них устойчивы к метициллину. Любой механизм делает их устойчивыми к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Изоляты, чувствительные к бензилпенициллину и цефокситину, могут быть признаны чувствительными ко всем пенициллинам. Изоляты, резистентные к бензилпенициллину, но чувствительные к цефокситину, чувствительны к комбинациям бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз, изоксазолилпенициллинам (оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин и флуклоксациллин) и нафциллину. В случае препаратов, вводимых перорально, следует соблюдать осторожность, чтобы добиться достаточной экспозиции в очаге инфекции. Изоляты, устойчивые к цефокситину, устойчивы ко всем пенициллинам.

³Большинство стафилококков являются продуцентами пенициллиназы, а некоторые устойчивы к метициллину. Любой механизм делает их устойчивыми к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Ни один доступный в настоящее время метод не может надежно определить продукцию пенициллиназы у всех видов стафилококков, но резистентность к метициллину можно определить с помощью цефокситина, как описано.

⁴Чувствительные к ампициллину *S. saprophyticus* являются mecA-отрицательными и чувствительны к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (без ингибитора бета-лактамазы или с ним).

⁵Пограничные значения аминопенициллинов для энтерококков установлены для внутривенного применения. Для перорального применения пограничные значения относятся только к инфекциям мочевыводящих путей.

⁶О чувствительности к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (с ингибитором бета-лактамазы или без него) можно судить по чувствительности к ампициллину. Резистентность к ампициллину у *E. faecalis* встречается редко (необходимо подтверждение МПК), но часто встречается у *E. faecium*.

⁷Назначение ингибиторо-защищенных бета-лактамов не имеет клинических преимуществ.

⁸Чувствительность стрептококков групп A, B, C и G к пенициллинам определяется по чувствительности к бензилпенициллину (по всем показаниям кроме менингита), за исключением феноксиметилпенициллинов и изоксазолилпенициллинов для стрептококков группы B.

⁹Для 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 $\leq 0,06$ мг/л) изоляты оцениваются как чувствительные ко всем бета-лактамам, для которых доступны клинические пограничные значения, включая препараты с пометкой «Примечание», без дальнейшего тестирования, за исключением цефаклора, в случае использования которого изоляты следует оценивать как «чувствительные, повышенная экспозиция» (I). При положительном результате скрининга (зона подавления роста < 20 мм или МПК бензилпенициллина $> 0,06$ мг/л), – см. правила интерпретации в дополнительной таблице внизу листа *Streptococcus pneumoniae* в excel-файле EUCAST Clinical Breakpoint Tables v.12.0 from 2022-01-01.

¹⁰Пограничные значения аминопенициллинов для Enterobacterales установлены для внутривенного применения. Для перорального применения пограничные значения относятся только к инфекциям мочевыводящих путей. Пограничные значения для других инфекций находятся в процессе рассмотрения.

¹¹Для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам следует использовать диско-диффузионный скрининг-тест с диском, содержащими 1 единицу бензилпенициллина. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥ 12 мм) изоляты оцениваются как чувствительные ко всем пенициллинам, для которых доступны клинические пограничные значения, в том числе с пометкой «Примечание» без дальнейшего тестирования, за исключением перорального амоксициллина и перорального амоксициллина-клавулановой кислоты, в случае использования которых изоляты следует оценивать как «чувствительные, повышенная экспозиция» (I). При положительном результате скрининга (зона подавления роста < 12 мм) – см. правила интерпретации в дополнительной таблице внизу листа *Haemophilus influenzae* в excel-файле EUCAST Clinical Breakpoint Tables v.12.0 from 2022-01-01

* Обновленные данные EUCAST см. по адресу www.eucast.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 штаммы)¹, *Coagulase-negative Staphylococci* (метициллин-чувствительные штаммы)², *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*², *Streptococcus pyogenes* и другие бета-гемолитические стрептококки, группа *Streptococcus viridans*.

Грамотрицательные аэробы: *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*³, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*.

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

Виды с возможным развитием приобретенной резистентности

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecium*⁴.

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*.

¹ Все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к амоксициллину/клавулановой кислоте.

² Инфекции, вызываемые пенициллин-резистентными штаммами *Streptococcus pneumoniae*, не следует лечить данной лекарственной формой препарата, в случае, если существует высокий риск того, что предполагаемые возбудители обладают резистентностью, обусловленной не продукцией бета-лактамаз, чувствительных к ингибированию клавулановой кислоты, а изменением пенициллинсвязывающих белков (см. разделы 4.2 и 4.4).

³ В некоторых странах ЕС выявлены штаммы со сниженной чувствительностью, встречающиеся с частотой выше 10%.

⁴ Естественная промежуточная чувствительность в отсутствие приобретенного механизма резистентности.

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 препарата 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, время достижения пиковой концентрации (T_{max}) для каждого вещества составляет примерно один час.

Когда группы здоровых добровольцев три раза в день принимали натошак комбинированный препарат в виде таблеток 500 мг/125 мг, максимальные концентрации в сыворотке (C_{max}) составляли $7,19 \pm 2,26$ мкг/мл для амоксициллина и $2,40 \pm 0,83$ мкг/мл для клавулановой кислоты. Время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови (T_{max}) составляло 1,5 часа (диапазон 1,0-2,5) для амоксициллина и 1,5 часа (диапазон 1,0-2,0) для клавулановой кислоты. Средние значения показателя $T_{1/2}$ составляли $1,15 \pm 0,20$ ч для амоксициллина и $0,98 \pm 0,12$ ч для клавулановой кислоты.

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}) 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

Около 25% от общего содержания клавулановой кислоты в плазме 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 лишь в незначительной 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).

И амоксициллин, и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер.

Биотрансформация

Амоксициллин частично выводится с мочой в форме неактивной пеницилловой кислоты в объемах, эквивалентных не более 10-25% от исходной дозы. Клавулановая кислота интенсивно метаболизируется в организме человека, выводится с мочой и калом, а также в виде 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 старшего возраста и взрослых лиц аналогичен. У новорожденных детей (включая недоношенных) в первую неделю жизни препарат не должен применяться чаще двух раз в день в связи с незрелостью почечного пути экскреции. Пожилым лицам дозу подбирают с осторожностью ввиду возможного снижения функции почек и при необходимости регулярно проверяют работу почек.

Пол

Фармакокинетика амоксициллина или клавулановой кислоты не зависит от пола пациента.

Нарушение функции почек

Общий плазменный клиренс амоксициллина и клавулановой кислоты уменьшается пропорционально снижению почечной функции. Снижение клиренса более выражено для амоксициллина, чем для клавулановой кислоты, так как доля амоксициллина, выводимая почками, выше. При почечной недостаточности дозы подбирают таким образом, чтобы избежать чрезмерного накопления амоксициллина при поддержании адекватных уровней клавулановой кислоты (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

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

5.3. Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные по безопасности не выявили клинически значимых данных об опасности для человека на основе фармакологических исследований безопасности, генотоксичности и репродуктивной токсичности.

В исследовании токсичности повторных доз для комбинации амоксициллин/ клавулановая кислота на собаках наблюдали раздражение желудка, рвоту и обесцвечивание языка.

Исследования канцерогенности амоксициллина/ клавулановой кислоты или компонентов по отдельности не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- кросповидон Тип А,
- кремния диоксид,
- оксид железа (желтый) Е 172,
- сладкий апельсиновый ароматизатор*,
- сукралоза,
- магния стеарат,
- силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (Тип А).

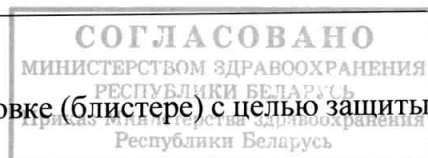
*Состав сладкого апельсинового ароматизатора: мальтодекстрин (кукурузный) 90%, гуммиарабик Е414 6%, аскорбиновая кислота Е300 0,5%, ароматические вещества, ароматические препараты, натуральные ароматические вещества.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности

3 года.



6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке (блистере) с целью защиты от влаги.

6.5. Характер и содержимое упаковки

5 таблеток в блистере из фольги алюминий/алюминий. 2 блистера в картонной коробке.

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

Slovenia,

Lek d.d., Verovskova 57, Ljubljana.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республике Беларусь

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалз д. д.» (Словения) в Республике Беларусь, 220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, 3, помещение 49.

тел.: +375 (17) 370 16 20,

факс: +375 (17) 370 16 21,

адрес электронной почты: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9390/10/10/13/15/17/20

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 05 августа 2010 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 10 марта 2020 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

03/2023

Условия отпуска:

Отпускается по рецепту