

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АМОКСИКЛАВ®



1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амоксиклав®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг/125 мг.

Международное непатентованное наименование:

Амоксициллин с ингибитором бета-лактамаз / Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества:

Каждая таблетка содержит 500 мг амоксициллина в форме амоксициллина тригидрата и 125 мг клавулановой кислоты в форме калия клавуланата – соотношение 4:1.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Описание:

Таблетки продолговатой формы двояковыпуклые от белого до слегка желтоватого цвета с тиснением «GG N6» с одной стороны, размером приблизительно 10 x 21 мм.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Амоксиклав показан для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллин/клавулановая кислота штаммами (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 (см. раздел 4.4);
- тяжесть и локализация инфекции;
- возраст, масса тела и функция 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 (см. разделы 4.4 и 5.1).

При приеме таблеток Амоксиклав в рекомендованных ниже дозах взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг будут получать общую суточную дозу 1500 мг амоксициллина/375 мг клавулановой кислоты.

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

При необходимости в более высокой суточной дозе амоксициллина рекомендуется выбрать другую лекарственную форму препарата во избежание приема чрезмерно высоких суточных доз клавулановой кислоты (см. разделы 4.4 и 5.1).

Продолжительность терапии должна определяться реакцией пациента. 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 тела ≥ 40 кг

Одна таблетка три раза в сутки.

Дети с массой тела < 40 кг

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

Таблица, представленная ниже, отражает дозы (мг/кг массы тела) у детей с массой тела от 25 до 40 кг после приема одной таблетки.

Масса тела (кг)	40	35	30	25	Рекомендуемая однократная доза (мг/кг массы тела)
Амоксициллин (мг/кг массы тела) после однократного приема одной таблетки 500 мг/125 мг	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67 – 20
Клавулановая кислота (мг/кг массы тела) после однократного приема одной таблетки 500 мг/125 мг	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67 – 5

Для лечения детей в возрасте до шести лет или с массой тела менее 25 кг предпочтительно использовать суспензию.

Поскольку таблетки нельзя разделить, препарат Амоксилав 500 мг/125 мг не следует применять для лечения детей с массой тела менее 25 кг.

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

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Дозу корректируют исходя из максимальной рекомендуемой дозы амоксициллина.

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

Взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг

Клиренс креатинина: 10-30 мл/мин	1 таблетка два раза в сутки.
Клиренс креатинина: < 10 мл/мин	1 таблетка один раз в сутки.
Гемодиализ	1 таблетка 500 мг/125 мг каждые 24 часа плюс 500 мг/125 мг во время диализа и еще одна такая же доза в конце диализа (так как концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке на фоне диализа снижаются).

Дети с массой тела < 40 кг

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

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Способ применения

Для приема внутрь. Принимать непосредственно перед едой, чтобы свести к минимуму возможные 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.

Перед назначением препарата следует собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие β-лактамы антибиотики (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, получавших терапию пенициллином. Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллины. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение Амоксилавом и начать альтернативную терапию.

В случаях доказанной восприимчивости возбудителей инфекции к амоксициллину рассматривают переход с Амоксилава 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 Амоксилавом следует избегать при подозрении на инфекционный мононуклеоз, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызывать кожную сыпь, что затрудняет диагностику заболевания.

Одновременное применение аллопуринола во время лечения амоксициллином может увеличить вероятность аллергических реакций кожи.

Длительное лечение Амоксилавом иногда приводит к чрезмерному росту нечувствительной микрофлоры.

Появление в начале лечения лихорадочной генерализованной эритемы с лихорадкой и образованием пустул в начале терапии является потенциальным симптомом острого генерализованного экзантемного пустулеза (ОГЭП) (см. раздел 4.8). Эта реакция требует прекращения лечения Амоксилавом и является противопоказанием для любых последующих

назначений амоксициллина.

9823 - 2023

С осторожностью назначают Амоксиклав пациентам с нарушениями функции печени (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.8).

Печеночная недостаточность, вызванная применением препарата, была отмечена преимущественно у мужчин и пожилых пациентов и может быть связана с длительной терапией. Данные явления были очень редко отмечены у детей. У всех групп населения, признаки и симптомы обычно возникают во время или вскоре после лечения, но в некоторых случаях становятся очевидными только через несколько недель после прекращения лечения. Обычно они носят обратимый характер. Печеночная недостаточность может быть тяжелой и, в крайне редких случаях, заканчиваться летальным исходом. Она почти всегда наблюдается у больных с серьезным основным заболеванием или одновременно принимающих препараты с заранее известным потенциалом воздействия на печень (см. раздел 4.8).

Колиты, вызванные приемом антибиотиков, проявляются при употреблении практически всех антибактериальных препаратов и могут отличаться по серьезности от умеренных до угрожающих жизни (см. раздел 4.8). В связи с этим, важно распознать этот диагноз у пациентов с диареей, во время или после приема какого-либо антибиотика. При колите, вызванном антибиотиком, прием Амоксиклава должен быть немедленно прекращен, должна быть проведена консультация врача и начата соответствующая терапия. 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 применении Амоксиклава и антикоагулянтов необходимо проводить регулярный контроль соответствующих показателей. 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 очень редко возникает кристаллурия, преимущественно при парентеральной терапии. Во время введения высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для снижения вероятности амоксициллин-ассоциированной кристаллурии. У пациентов с установленным в мочевом пузыре катетером обязательно регулярно контролировать его проходимость (см. раздел 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 Амоксиклаве может вызвать неспецифическое связывание IgG и альбумина мембран эритроцитов, что может привести к ложным положительным результатам пробы Кумбса.

Наблюдались случаи положительных результатов иммуноферментного анализа (ИФА) на *Aspergillus* у пациентов, получавших препарат, у которых в последующем определено отсутствие вызванных *Aspergillus* инфекций. Отмечались перекрестные реакции с неаспергиллезными полисахаридами и полифуранозами в рамках теста ИФА на *Aspergillus*. Положительные результаты анализов у пациентов, принимающих Амоксиклав, должны интерпретироваться с осторожностью и подтверждаться другими диагностическими методами.

Вспомогательные вещества

Препарат Амоксиклав содержит натрий и калий.

Натрий

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

Калий

Каждая таблетка лекарственного препарата содержит менее 1 ммоль (39 мг) калия, то есть препарат по сути не содержит калия.

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, что может привести к повышению токсичности.

Пробенецид

Не рекомендуется применять одновременно пробенецид, который снижает секрецию амоксициллина почечными канальцами. Одновременное применение пробенецида с Амоксилавом может привести к повышению и к более длительному поддержанию уровня амоксициллина (но не клавулановой кислоты) 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).

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.

Лактация

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 сенсibilизации. 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

40 РБ
9823 - 2023

реакций, головокружения, судорог), потенциально влияющих на выполнение данных функций (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Самыми частыми нежелательными реакциями являются диарея, тошнота и рвота.

Перечень нежелательных реакций

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Для указания частоты развития нежелательных реакций использовались следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (оценка по доступным данным не представляется возможной).

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 желудочно-кишечного тракта

Очень частые: диарея.

Часто: тошнота (чаще в связи с применением высоких доз препарата внутрь; 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.

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).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: интерстициальный нефрит, кристаллурия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения для него непрерывного мониторинга соотношения «польза/риск». Специалистам здравоохранения предлагается сообщать о любых

подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Сообщения о любых нежелательных реакциях при применении лекарственного препарата Амоксицилав могут быть направлены:

- представителю держателя регистрационного удостоверения: в Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалз д. д.» (Республика Словения) в Республике Беларусь по электронной почте drugsafety.cis@novartis.com или по адресу: г. Минск, ул. Академика Купревича, 3, помещение 49, 220141, тел. +375 (17) 370 16 20 факс +375 (17) 370 16 21.
- в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: с использованием формы извещения о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by, по электронной почте rcpl@rceth.by или по адресу: Товарищеский пер. 2а, г. Минск, 220037, Республика Беларусь, тел/факс 242-00-29.

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 средства для системного применения. Бета-лактамы антибактериальные средства, пенициллины. Комбинации пенициллинов, вкл. ингибиторы 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 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 (www.eucast.org, версия 10, от 01.01.2020*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* 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)[‡], Коагулазо-негативные стафилококки (метициллин-чувствительные)[‡], *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*¹, *Streptococcus pyogenes* и другие бета-гемолитические стрептококки, группа *Streptococcus viridians*.

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

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

Виды с возможным развитием приобретенной резистентности

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecium*[§]

Грамотрицательные аэробы: *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*.

Виды с естественной резистентностью

Грамотрицательные аэробы: *Acinetobacter sp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter sp.*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas sp.*, *Serratia sp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Другие микроорганизмы: *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumonia*.

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

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

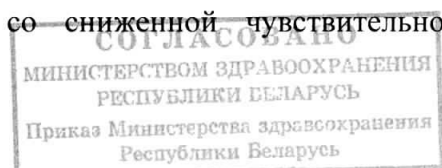
¹Инфекции, вызванные микроорганизмами, обладающими резистентностью любой степени к пенициллину, не следует лечить препаратом с данным составом.

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание

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.

Ниже приведены результаты фармакокинетического исследования, в котором таблетки амоксициллин/клавулановая кислота в дозировке 500 мг/125 мг принимались здоровыми добровольцами 3 раза в сутки натощак.

Среднее значение фармакокинетических параметров (\pm относительное отклонение)					
Действующие вещества	Доза (мг)	C_{max} (мкг/мл)	T_{max}^* (ч)	AUC _(0-24 ч) (мкг·ч/мл)	$T_{1/2}$ (ч)
Амоксициллин					
Амоксициллин/клавулановая кислота 500 мг/125 мг	500	7,19 \pm 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 \pm 8,87	1,15 \pm 0,20
Клавулановая кислота					
Амоксициллин/клавулановая кислота 500 мг/125 мг	125	2,40 \pm 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 \pm 3,86	0,98 \pm 0,12
*Медиана (диапазон)					

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.

Метаболизм

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 неизменном виде с мочой в первые 6 ч после однократного приема таблеток 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. Доклинические данные по 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

Вспомогательные вещества:

Ядро таблетки:

- кремния диоксид коллоидный безводный;
- магния стеарат;
- натрия крахмалгликолят (Тип А);
- микрокристаллическая целлюлоза.

Пленочная оболочка таблетки:

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

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

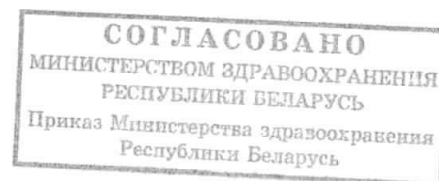
Хранить при температуре не выше 25°C.

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

6.5. Характер и содержимое упаковки

По 5 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистерах из алюминиевой фольги, по 3 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.

6.7 Условия отпуска

Отпускается по рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

