ЛП-№(007790)-(РГ-RU) от 25.11.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амоксициллин + Клавулановая кислота, 250 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Амоксициллин + Клавулановая кислота, 500 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Амоксициллин + Клавулановая кислота, 875 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амоксициллин + клавулановая кислота.

Амоксициллин + Клавулановая кислота, 250 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 250 мг амоксициллина (в виде тригидрата) и 125 мг клавулановой кислоты (в виде калия клавуланата и целлюлозы микрокристаллической(1:1)).

Амоксициллин + Клавулановая кислота, 500 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Амоксициллин + Клавулановая кислота, 875 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 875 мг амоксициллина (в виде тригидрата) и 125 мг клавулановой кислоты (в виде калия клавуланата и целлюлозы микрокристаллической(1:1)).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Амоксициллин + Клавулановая кислота, 250 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые. На срезе от белого до светло-желтого цвета.

Амоксициллин + Клавулановая кислота, 500 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые. На срезе от белого до светло-желтого цвета.

Амоксициллин + Клавулановая кислота, 875 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые. На срезе от белого до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота показан к применению у взрослых и детей старше 12 лет для лечения бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей (включая инфекции ЛОР-органов), например, рецидивирующий тонзиллит, синусит, средний отит, обычно вызываемые *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*[#], *Moraxella catarrhalis*[#] *и Streptococcus pyogenes.*

- инфекции нижних дыхательных путей, например, обострения хронического бронхита, долевая пневмония и бронхопневмония, обычно вызываемые *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*[#] *и Moraxella catarrhalis*[#].

- инфекции мочеполового тракта, например, цистит, уретрит, пиелонефрит, инфекции женских половых органов, обычно вызываемые видами семейства *Enterobacteriaceae*[#] (преимущественно *Escherichia coli*[#]), *Staphylococcus saprophyticus* и видами рода *Enterococcus*, а также гонорея, вызываемая *Neisseria gonorrhoeae*[#].

- инфекции кожи и мягких тканей, обычно вызываемые *Staphylococcus aureus*[#], *Streptococcus pyogenes* и видами рода *Bacteroides*[#].

- инфекции костей и суставов, например, остеомиелит, обычно вызываемый *Staphylococcus aureus*[#]; в этом случае может потребоваться более длительная терапия;

- одонтогенные инфекции, например, периодонтит, одонтогенный верхнечелюстной синусит,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

тяжелые дентальные абсцессы с распространяющимся целлюлитом;

- другие смешанные инфекции (например, септический аборт, послеродовой сепсис, интраабдоминальный сепсис) в рамках ступенчатой терапии;

#Отдельные представители указанного рода микроорганизмов продуцируют бета-лактамазу, что делает их нечувствительными к монотерапии амоксициллином.

Чувствительность бактерий к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой варьирует в зависимости от региона и с течением времени. Там, где это возможно, должны быть приняты во внимание региональные данные по чувствительности. В случае необходимости следует осуществлять сбор микробиологических образцов и проводить анализ на бактериологическую чувствительность.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, функции почек пациента, а также от степени тяжести инфекции.

Минимальный курс антибактериальной терапии составляет 5 дней. Продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. Лечение не должно продолжаться более 14 дней без пересмотра клинической ситуации.

При необходимости возможно проведение ступенчатой терапии (вначале внутривенное введение препарата, содержащего амоксициллин и клавулановую кислоту, в лекарственной форме порошок для приготовления раствора для внутривенного введения с последующим переходом на препарат, содержащий амоксициллин и клавулановую кислоту, в лекарственных формах для приема внутрь).

Взрослые

Для лечения инфекций легкой и средней степени тяжести - 1 таблетка 250 мг+125 мг каждые 8 часов (3 раза в день).

Для лечения тяжелых инфекций и инфекций органов дыхания - 1 таблетка 500 мг+125 мг каждые 8 ч (3 раза в день) или 1 таблетка 875 мг+125 мг каждые 12 часов (2 раза в день).

Поскольку таблетки комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты по 250 мг+125 мг и 500 мг+125 мг содержат одинаковое количество клавулановой кислоты - 125 мг, то 2 таблетки по 250 мг+125 мг не эквивалентны 1 таблетке 500 мг+125 мг.

Особые группы пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция доз основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина и проводится с учетом значений клиренса креатинина (КК).

КК	Режим дозирования препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота
>30 мл/мин	Коррекции режима дозирования не требуется
10-30 мл/мин	1 таблетка 500 мг+125 мг 2 раз/сут или 1 таблетка 250 мг+125 мг 2 раз/сут (в зависимости от степени тяжести заболевания).
<10 мл/мин	1 таблетка 500 мг+125 мг 1 раз/сут или 1 таблетка 250 мг+125 мг 1 раз/сут (в зависимости от степени тяжести заболевания).
Гемодиализ	1 таблетка 500 мг+125 мг в один прием каждые 24 часа. Во время сеанса диализа дополнительно 1 доза (одна таблетка) и еще одна таблетка в конце сеанса диализа (для компенсации снижения сывороточных концентраций амоксициллина и клавулановой кислоты). Или 2 таблетки 250 мг+125 мг в один прием каждые 24 часа. Во время сеанса диализа дополнительно 1 доза (одна таблетка) и еще одна таблетка в конце сеанса диализа (для компенсации снижения сывороточных концентраций амоксициллина и клавулановой кислоты).

Таблетки 875 мг+125 мг следует применять только у пациентов с КК >30 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

Прием препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота следует осуществлять с осторожностью. Необходимо проводить регулярный контроль функции печени.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекция режима дозирования. У пожилых пациентов с нарушениями функции почек дозу следует корректировать так, как это указано ниже для взрослых с нарушениями функции почек.

Дети

Дети 12 лет и старше или с массой тела 40 кг и более

Режим дозирования не отличается от режима дозирования у взрослых.

Дети до 12 лет или с массой тела менее 40 кг

Препарат противопоказан у детей в возрасте до 12 лет или с массой тела менее 40 кг (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутрь.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Для снижения потенциально возможных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и оптимизации всасывания действующих веществ препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота следует принимать в начале приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, пенициллинам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) на другие бета-лактамные антибиотики (например, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) в анамнезе;
- предшествующие эпизоды желтухи или нарушение функции печени при применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в анамнезе;
- детский возраст до 12 лет или с массой тела менее 40 кг;
- нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (для дозировки 875 мг/125 мг).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени.

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины, другие бета-лактамные препараты или другие вещества, вызывающие аллергическую реакцию у пациента.

Сообщалось о развитии серьезных и в некоторых случаях летальных реакций гиперчувствительности (включая анафилактоидные и тяжелые кожные нежелательные реакции) на пенициллины. Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллины, и у лиц с атопией. Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса – серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда (см. раздел 4.8). Сообщалось о синдроме лекарственного энтероколита (DIES) преимущественно у детей,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

принимающих комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой (см. раздел 4.8).

Синдром лекарственного энтероколита – это аллергическая реакция, основным симптомом которой является повторяющаяся рвота (через 1–4 ч после приема препарата) при отсутствии аллергических кожных или респираторных симптомов. Дополнительные симптомы могут включать боль в животе, выраженную сонливость, диарею, гипотензию или лейкоцитоз с нейтрофилией. В тяжелых случаях синдром лекарственного энтероколита может прогрессировать до шока. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота и начать соответствующую альтернативную терапию.

В случае если доказано, что инфекция вызвана чувствительными к амоксициллину микроорганизмами, следует рассмотреть возможность замены комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой на амоксициллин в соответствии с официальными рекомендациями.

Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой не подходит для применения в случаях, когда высок риск того, что предполагаемые патогенные микроорганизмы обладают резистентностью к бета-лактамным препаратам, которая не обусловлена бета-лактамазами, восприимчивыми к ингибированию клавулановой кислотой. Комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой не следует применять для терапии инфекций, вызванных резистентным к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*.

В случае подозрения на инфекционный мононуклеоз препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота не следует применять, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызывать кореподобную кожную сыпь, что затрудняет диагностику заболевания.

Возникновение генерализованной эритемы с лихорадкой, сопровождающейся пустулами, в начале лечения может быть симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза (ОГЭП) (см. раздел 4.8). Данная реакция требует прекращения лечения препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота и является противопоказанием для его применения в дальнейшем при любых ситуациях.

Одновременное применение аллопуринола во время терапии амоксициллином может повышать вероятность возникновения кожных аллергических реакций.

Длительное лечение препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

Описаны случаи возникновения псевдомембранозного колита при приеме антибиотиков, степень тяжести которого может варьировать от легкой до угрожающей жизни. Поэтому важно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 000 Р)

учитывать возможность развития псевдомембранозного колита у пациентов с диареей во время или после применения антибиотиков. Если диарея длительная или имеет выраженный характер, или пациент испытывает спазмы в животе, лечение должно быть немедленно прекращено, и пациент должен быть обследован. В случае развития псевдомембранозного колита необходимо начать соответствующее лечение. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

Во время длительной терапии препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота рекомендуется периодически оценивать функцию почек, печени и кроветворения.

Судороги могут возникнуть у пациентов с нарушением функции почек или у пациентов, получающих высокие дозы препарата (см. раздел 4.8).

Комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой следует применять с осторожностью у пациентов с признаками нарушения функции печени (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.8). У пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой совместно с непрямыми (пероральными) антикоагулянтами, в редких случаях сообщалось об увеличении протромбинового времени (повышении международного нормализованного отношения (МНО)). При совместном назначении непрямых (пероральных) антикоагулянтов с комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты необходим контроль соответствующих показателей. Для поддержания необходимого эффекта пероральных антикоагулянтов может потребоваться коррекция их дозы (см. разделы 4.5 и 4.8).

У пациентов с нарушением функции почек дозу амоксициллина с клавулановой кислотой следует снижать соответственно степени нарушения (см. раздел 4.2).

У пациентов со сниженным диурезом очень редко возникает кристаллурия (включая острую почечную недостаточность), преимущественно при парентеральной терапии. При введении высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для уменьшения вероятности образования кристаллов амоксициллина (см. раздел 4.9). У пациентов с катетеризированным мочевым пузырем необходимо регулярно проверять проходимость катетера, поскольку согласно полученным данным амоксициллин оседает в катетерах мочевого пузыря преимущественно при внутривенном введении высоких доз.

Прием препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота внутрь приводит к высокому содержанию амоксициллина в моче, что может приводить к ложноположительным результатам при определении глюкозы в моче (например, проба Бенедикта, проба Фелинга). В

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

этом случае рекомендуется применять глюкозооксидантный метод определения концентрации глюкозы в моче.

Клавулановая кислота может вызывать неспецифическое связывание иммуноглобулинов класса G и альбумина с мембранами эритроцитов, что приводит к ложноположительным результатам пробы Кумбса.

Сообщалось о положительных результатах исследования с использованием диагностического набора Плателия *Aspergillus* ИФА (Bio-Rad Laboratories) у пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, у которых впоследствии не было обнаружено инфекции, вызванной *Aspergillus*. Сообщалось о перекрестных реакциях с полисахаридами и полифуранами, не характерными для рода *Aspergillus*, при проведении исследования с использованием диагностического набора Плателия *Aspergillus* ИФА (Bio-Rad Laboratories). Поэтому положительные результаты теста у пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, следует интерпретировать с осторожностью и подтверждать другими методами диагностики.

Упаковка из ламинированной алюминиевой фольги содержит пакет с осушителем, который не предназначен для приема внутрь.

Необходимо использовать препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота в течение 30 дней с момента вскрытия упаковки из ламинированной алюминиевой фольги.

Злоупотребление и лекарственная зависимость

Не наблюдалось лекарственной зависимости, привыкания и реакций эйфории, связанных с применением препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение комбинации амоксициллин+[клавулановая кислота] и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает почечную канальцевую секрецию амоксициллина, поэтому одновременное применение амоксициллина+[клавулановой кислоты] и пробенецида может приводить к повышению концентрации и персистенции в крови амоксициллина, но не клавулановой кислоты.

Одновременное применение аллопуринола и амоксициллина может повышать риск возникновения кожных аллергических реакций. В настоящее время в литературе нет данных об одновременном применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

аллопуринола.

Пенициллины способны замедлять выведение из организма метотрексата за счет ингибирования его почечной канальцевой секреции, поэтому одновременное применение амоксициллина+[клавулановой кислоты] и метотрексата может увеличить токсичность метотрексата.

Как и другие антибактериальные препараты, комбинация амоксициллина+[клавулановой кислоты] может оказывать влияние на кишечную микрофлору, приводя к снижению всасывания эстрогенов из желудочно-кишечного тракта и снижению эффективности комбинированных пероральных контрацептивов.

В литературе описаны редкие случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости одновременного применения пероральных антикоагулянтов и амоксициллина+[клавулановой кислоты] следует тщательно контролировать протромбиновое время или МНО в начале применения и при отмене амоксициллина+[клавулановой кислоты]. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

У пациентов, получающих микофенолата мофетил после начала перорального приема комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, наблюдалось снижение концентрации активного метаболита – микофеноловой кислоты до приема очередной дозы приблизительно на 50%. Изменения данной концентрации не могут точно отражать общие изменения экспозиции микофеноловой кислоты. Коррекция дозы микофенолата мофетила обычно не требуется при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата. Тем не менее, тщательный клинический мониторинг следует проводить во время одновременной терапии с комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой и вскоре после лечения препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В исследованиях репродуктивной функции у животных пероральное и парентеральное применение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой не вызывало тератогенных эффектов. В единичном исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическая терапия препаратом может быть связана с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

повышением риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота не рекомендуется принимать во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота можно принимать во время грудного вскармливания, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. Амоксициллин и клавулановая кислота выделяются с грудным молоком (отсутствуют данные о влиянии клавулановой кислоты на ребенка, находящегося на грудном вскармливании). За исключением возможности развития сенсибилизации, диареи или кандидоза слизистых оболочек, связанных с проникновением в грудное молоко следовых количеств амоксициллина, никаких других неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, не наблюдалось. В случае возникновения неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, необходимо прекратить грудное вскармливание.

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

Исследований о влиянии комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Поскольку препарат может вызывать нежелательные реакции (в том числе аллергические реакции, головокружение, судороги), которые могут повлиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами (см. раздел 4.8), необходимо предупредить пациентов о мерах предосторожности при управлении транспортными средствами или работе с движущимися механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000 и < 1/100), редко (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000, включая отдельные случаи), частота

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Инфекции и инвазии

Часто кандидоз кожи и слизистых оболочек

Частота неизвестна: избыточный рост нечувствительных микроорганизмов

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: обратимая лейкопения (включая нейтропению), обратимая тромбоцитопения.

Очень редко: обратимый агранулоцитоз и обратимая гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени, анемия, эозинофилия, тромбоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: ангионевротический отек, анафилактические реакции (см. раздел 4.4), синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головокружение, головная боль.

Очень редко: обратимая гиперактивность, асептический менингит, судороги (судороги могут наблюдаться у пациентов с нарушениями функции почек, а также у тех, кто получает высокие дозы препарата), бессонница, возбуждение, тревога, изменение поведения.

Нарушения со стороны сердца

Очень редко: синдром Коуниса (см. раздел 4.4).

Желудочно-кишечные нарушения

Взрослые

Очень часто: диарея

Часто: тошнота, рвота.

Дети

Часто диарея, тошнота, рвота.

Все группы пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Тошнота наиболее часто была связана с использованием высоких доз препарата. Если после начала приема препарата наблюдаются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, они могут быть устранены, если принимать препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота в начале приема пищи.

Нечасто: нарушение пищеварения.

Очень редко: антибиотикоассоциированный колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит) (см. раздел 4.4), синдром лекарственного энтероколита (DIES) (см. раздел 4.4), черный «волосатый» язык, гастрит, стоматит

Частота неизвестна: острый панкреатит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы (АСТ и/или АЛТ). Данная реакция наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамными антибиотиками, однако клиническая значимость ее неизвестна.

Очень редко: гепатит и холестатическая желтуха (данные реакции наблюдаются у пациентов, получающих терапию другими антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспоринами), увеличение концентрации билирубина и щелочной фосфатазы.

Нежелательные реакции со стороны печени наблюдались, главным образом, у мужчин и пациентов пожилого возраста и могут быть связаны с длительной терапией. Данные нежелательные реакции очень редко наблюдаются у детей. Перечисленные признаки и симптомы обычно встречаются в процессе или сразу по окончании терапии, однако в отдельных случаях могут не проявляться в течение нескольких недель по завершении терапии. Нежелательные реакции, как правило, обратимы. Нежелательные реакции со стороны печени могут быть тяжелыми, в исключительно редких случаях поступали сообщения о летальных исходах. Почти во всех случаях это были пациенты с серьезной сопутствующей патологией или пациенты, получающие одновременно потенциально гепатотоксичные препараты.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, зуд, крапивница.

Редко: многоформная эритема

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) (см. раздел 4.4), лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS синдром), IgA-зависимый линейный дерматоз.

В случае возникновения кожных аллергических реакций лечение препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота необходимо прекратить.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: интерстициальный нефрит, кристаллурия (включая острую почечную недостаточность) (см. раздел 4.9), гематурия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Могут наблюдаться симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и нарушения водно-электролитного баланса. Наблюдалась амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводившая к развитию почечной недостаточности. Могут наблюдаться судороги у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

пациентов с нарушением функции почек, а также у тех, кто получает высокие дозы препарата.

Лечение

При возникновении симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта применяют симптоматическую терапию, уделяя особое внимание нормализации водно-электролитного баланса. Амоксициллин и клавулановая кислота могут быть удалены из кровотока путем гемодиализа.

Результаты проспективного исследования с участием 51 ребенка в токсикологическом центре показали, что передозировка амоксициллина в дозе менее чем 250 мг/кг не приводит к значимым клиническим симптомам и не требует промывания желудка.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; бета-лактамные антибактериальные средства, пенициллины; комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз.

Код АТХ: J01CR02

Механизм действия

Амоксициллин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, обладающий активностью против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В то же время амоксициллин подвержен разрушению бета-лактамазами, и поэтому спектр активности амоксициллина не распространяется на микроорганизмы, которые продуцируют эти ферменты.

Клавулановая кислота является ингибитором бета-лактамаз, структурно родственным пенициллинам, обладает способностью инактивировать широкий спектр бета-лактамаз, обычно обнаруживаемых у микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспоринам. Клавулановая кислота обладает достаточной эффективностью в отношении плазмидных бета-лактамаз, которые чаще всего обуславливают резистентность бактерий. Двумя основными механизмами резистентности к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой являются:

1. Инактивация бактериальными бета-лактамазами, которые сами не ингибируются клавулановой кислотой, включая различные аминокислотные последовательности,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

относящиеся к классам B, C, и D по классификации Ambler.

2. Изменения в пенициллин-связывающих белках, уменьшающие степень сродства антибактериального средства к мишени. Снижение проницаемости наружной мембраны и механизмы эффлюксного насоса могут вызывать или способствовать формированию резистентности, особенно среди грамотрицательных микроорганизмов.

Присутствие клавулановой кислоты в препарате защищает амоксициллин от разрушения ферментами - бета-лактамазами, что позволяет расширить антибактериальный спектр амоксициллина.

Фармакодинамические эффекты

Ниже приведена классификация микроорганизмов в соответствии с их чувствительностью *in vitro* к комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты.

Бактерии, обычно чувствительные к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

Грамположительные аэробы

Bacillus anthracis

Enterococcus faecalis

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroids

Streptococcus pyogenes[1,2]

Streptococcus agalactiae[1,2]

Streptococcus spp. (другие бета - гемолитические стрептококки)[1,2]

Staphylococcus aureus (чувствительный к метициллину)[1]

Staphylococcus saprophyticus (чувствительный к метициллину)

Коагулазонегативные стафилококки (чувствительные к метициллину)

Грамположительные анаэробы

Clostridium spp.

Peptococcus niger

Peptostreptococcus magnus

Peptostreptococcus micros

Peptostreptococcus spp.

Грамотрицательные аэробы

Bordetella pertussis

Haemophilus influenzae[1]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Helicobacter pylori

Moraxella catarrhalis[1]

Neisseria gonorrhoeae

Pasteurella multocida

Vibrio cholerae

Грамотрицательные анаэробы

Bacteroides fragilis

Bacteroides spp.

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

Fusobacterium nucleatum

Fusobacterium spp.

Porphyromonas spp.

Prevotella spp.

Прочие

Borrelia burgdorferi

Leptospira icterohaemorrhagiae

Treponema pallidum

Бактерии, для которых вероятна приобретенная резистентность к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

Грамотрицательные аэробы

Escherichia coli[1]

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae[1]

Klebsiella spp.

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Proteus spp.

Salmonella spp.

Shigella spp.

Грамположительные аэробы

Corynebacterium spp.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Enterococcus faecium

Streptococcus pneumoniae[1,2]

Стрептококки группы *Viridans*

Бактерии, обладающие природной устойчивостью к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Hafnia alvei

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Yersinia enterocolitica

Прочие

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Chlamydia spp.

Coxiella burnetii

Mycoplasma spp.

[1] - в отношении данных бактерий клиническая эффективность комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой была продемонстрирована в клинических исследованиях.

[2] - штаммы этих видов бактерий не продуцируют бета-лактамазы. Чувствительность при монотерапии амоксициллином позволяет предполагать аналогичную чувствительность к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Оба действующих вещества препарата, амоксициллин и клавулановая кислота, быстро и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

хорошо всасываются при приеме внутрь. Абсорбция действующих веществ оптимальна в случае приема препарата в начале приема пищи.

Ниже приведены данные фармакокинетических параметров амоксициллина и клавулановой кислоты, полученные в разных исследованиях, когда здоровые добровольцы натощак принимали:

- 1 таблетку препарата, содержащую амоксициллин и клавулановую кислоту 250 мг + 125 мг (375 мг);
- 2 таблетки препарата, содержащие амоксициллин и клавулановую кислоту 250 мг + 125 мг (375 мг);
- 1 таблетку препарата, содержащую амоксициллин и клавулановую кислоту 500 мг + 125 мг (625 мг);
- 2 таблетки препарата, содержащие амоксициллин и клавулановую кислоту 875 мг + 125 мг (1000 мг);
- 500 мг амоксициллина;
- 125 мг клавулановой кислоты.

Основные фармакокинетические параметры:

Препараты	Доза (мг)	C_{max} (мкг/мл)	T_{max} (часы)	AUC (мкг×ч/мл)	$T_{1/2}$ (часы)
Амоксициллин					
амоксициллин+[клавулановая кислота] 250 мг + 125 мг	250	3,7	1,1	10,9	1,0
амоксициллин+[клавулановая кислота] 250 мг + 125 мг, 2 таблетки	500	5,8	1,5	20,9	1,3
амоксициллин+[клавулановая кислота] 500 мг + 125 мг	500	6,5	1,5	23,2	1,3
амоксициллин+[клавулановая кислота] 875 мг + 125 мг, 2 таблетки	1750	11,64±2,78	1,50 (1,0–2,5)	53,52±12,31	1,19±0,21
амоксициллин, 500 мг	500	6,5	1,3	19,5	1,1
Клавулановая кислота					
амоксициллин+[клавулановая кислота] 250 мг + 125 мг	125	2,2	1,2	6,2	1,2
амоксициллин+[клавулановая кислота] 250 мг + 125 мг, 2 таблетки	250	4,1	1,3	11,8	1,0
амоксициллин+[клавулановая кислота] 500 мг + 125 мг	125	2,8	1,3	7,3	0,8
амоксициллин+[клавулановая кислота] 875 мг + 125 мг, 2 таблетки	250	2,18±0,99	1,25 (1,0–2,0)	10,16±3,04	0,96±0,12

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

клавулановая кислота, 125 мг	125	3,4	0,9	7,8	0,7

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.

При применении препарата концентрации амоксициллина в плазме сходны с таковыми при пероральном приеме эквивалентных доз амоксициллина.

Распределение

Как и при внутривенном введении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, терапевтические концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты обнаруживаются в различных тканях и интерстициальной жидкости (в желчном пузыре, тканях брюшной полости, коже, жировой и мышечной тканях, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи, гнойном отделяемом).

Амоксициллин и клавулановая кислота не обладают высокой степенью связывания с белками плазмы крови. Проведенные исследования показали, что с белками плазмы крови связывается около 25% общего количества клавулановой кислоты и 18% амоксициллина в плазме крови.

В исследованиях на животных не обнаружено накопление компонентов препарата в каком-либо органе. Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке могут быть обнаружены также следовые количества клавулановой кислоты (см. раздел 4.6.). Исследования репродуктивной функции у животных показали, что амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер (см. раздел 4.6.).

Биотрансформация

Амоксициллин частично выводится почками в виде неактивной пенициллоевой кислоты в количестве, эквивалентом 10-25 % от первоначальной дозы. Клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму до 2,5-дигидро-4-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты и 1-амино-4-гидрокси-бутан-2-она и выводится почками, через желудочно-кишечный тракт, а также с выдыхаемым воздухом в виде диоксида углерода.

Элиминация

Как и другие пенициллины, амоксициллин выводится в основном почками, тогда как клавулановая кислота - посредством как почечного, так и внепочечного механизмов. Примерно 60-70% амоксициллина и около 40-65% клавулановой кислоты выводится почками в неизмененном виде в первые 6 часов после применения препарата. Одновременное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

применение пробенецида замедляет выведение амоксициллина, но не клавулановой кислоты.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Карбоксиметилкрахмал натрия

Коповидон

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая 302

Пленочная оболочка белого цвета

Поливиниловый спирт

Тальк

Титана диоксид

Глицерила монокаприлокапрат/глицериновые эфиры жирных кислот

Лаурилсульфат натрия

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ºС.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 контурной ячейковой упаковке с пакетиком с силикагелем в упаковку из комбинированного материала.

По 2 упаковки из комбинированного материала вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

По 5 таблеток во флакон полипропиленовый, укупоренный крышкой из полиэтилена высокого давления с силикагелем и контролем первого вскрытия. На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Закрытое акционерное общество «Фармацевтическая фирма «ЛЕККО»

(ЗАО «ЛЕККО»), Россия

Адрес: 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 278,

Тел./факс: +7 (4922) 77-32-90

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Закрытое акционерное общество «Фармацевтическая фирма «ЛЕККО»

(ЗАО «ЛЕККО»), Россия

Адрес: 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 278,

Тел./факс: +7 (4922) 77-32-90

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2024 № 25603
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/