ЛП-№(005061)-(РГ-RU) от 02.04.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амклав САР, 125 мг + 31,25 мг, таблетки диспергируемые.

Амклав САР, 250 мг + 62,5 мг, таблетки диспергируемые.

Амклав САР, 500 мг + 125 мг, таблетки диспергируемые.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амоксициллин + [клавулановая кислота].

Амклав САР, 125 мг + 31,25 мг, таблетки диспергируемые

Каждая таблетка диспергируемая содержит 125 мг амоксициллина (в виде тригидрата) и 31,25 мг клавулановой кислоты (в виде смеси калия клавуланата и целлюлозы микрокристаллической 1:1).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: калий (см. раздел 4.4).

Амклав САР, 250 мг + 62,5 мг, таблетки диспергируемые

Каждая таблетка диспергируемая содержит 250 мг амоксициллина (в виде тригидрата) и 62,5 мг клавулановой кислоты (в виде смеси калия клавуланата и целлюлозы микрокристаллической 1:1).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: калий (см. раздел 4.4).

Амклав САР, 500 мг + 125 мг, таблетки диспергируемые

Каждая таблетка диспергируемая содержит 500 мг амоксициллина (в виде тригидрата) и 125 мг клавулановой кислоты (в виде смеси калия клавуланата и целлюлозы микрокристаллической 1:1).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: калий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки диспергируемые.

Амклав САР, 125 мг + 31,25 мг, таблетки диспергируемые

Таблетки от белого до светло-желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, допускается мраморность и наличие единичных вкраплений от светло-желтого до коричневого цвета.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Амклав САР, 250 мг + 62,5 мг, таблетки диспергируемые

Таблетки от белого до светло-желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, допускается мраморность и наличие единичных вкраплений от светло-желтого до коричневого цвета.

Амклав САР, 500 мг + 125 мг, таблетки диспергируемые

Таблетки от белого до светло-желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, допускается мраморность и наличие единичных вкраплений от светло-желтого до коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Амклав САР показан взрослым и детям старше 1 года или с массой тела более 10 кг 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, обострение 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, тяжелые дентальные абсцессы с распространяющимся целлюлитом;
- другие смешанные инфекции (например, септический аборт, послеродовый сепсис, интраабдоминальный сепсис) в рамках ступенчатой терапии.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 локальные 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.

Лечение не должно продолжаться более 14 дней без пересмотра клинической ситуации. Минимальный курс антибактериальной терапии составляет 5 дней.

При необходимости возможно проведение ступенчатой терапии (вначале внутривенное введение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой с последующим переходом на комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой в лекарственных формах для перорального применения).

Взрослые

По 1 таблетке 500 мг + 125 мг 3 раза в сутки.

Особые группы пациентов

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.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью выведение клавулановой кислоты и амоксициллина через почки замедленно. В зависимости от тяжести почечной недостаточности общая доза препарата Амклав САР (выраженная в дозе амоксициллина) не должна превышать количества, представленные в таблице:

Клиренс креатинина	**Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела ≥ 40 кг**	**Детям в возрасте от 1 года до 12 лет с массой тела от 10 кг до 40 кг**
> 30 мл/мин	Коррекция режима дозирования не требуется	Коррекция режима дозирования не требуется
10-30 мл/мин	500 мг + 125 мг 2 раза в сутки	15 мг/3,75 мг/кг 2 раза в сутки (максимум 500 мг + 125 мг 2 раза в сутки)
< 10 мл/мин	500 мг + 125 мг 1 раз в сутки	15 мг/3,75 мг/кг 1 раз в сутки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

		(максимум 500 мг + 125 мг 1 раз в сутки)
Гемодиализ	500 мг + 125 мг в сутки, плюс дополнительно 500 мг + 125 мг во время и после диализа	15 мг/3,75 мг/кг 1 раз в сутки, плюс дополнительно 15 мг/3,75 мг/кг перед и после диализа

В большинстве случаев по возможности следует отдавать предпочтение парентеральной терапии.

Пациенты с нарушением функции печени

Лечение проводят с осторожностью; регулярно осуществляют мониторинг функции печени.

Недостаточно данных для изменения в рекомендации режима дозирования у таких пациентов.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Коррекция режима дозирования, основанная на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина, представлена в таблице.

Дети

Дети младше 1 года или с массой тела менее 10 кг

Препарат Амклав САР не следует назначать (применять) у детей в возрасте до 1 года или с массой тела менее 10 кг в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Дети в возрасте от 1 года до 12 лет с массой тела от 10 до 40 кг

Режим дозирования устанавливается индивидуально, исходя из клинической ситуации и степени тяжести инфекции. Рекомендованная суточная доза составляет от 20 мг/5 мг/кг в сутки до 60 мг/15 мг/кг в сутки и делится на 2-3 приема. Клинических данных по применению амоксициллина/клавулановой кислоты в соотношении 4:1 в дозах > 40 мг/10 мг/кг в сутки у детей младше двух лет нет. Максимальная суточная доза для детей составляет 60 мг/15 мг/кг в сутки.

Низкие дозы препарата рекомендованы для лечения инфекций кожи и мягких тканей, а также рецидивирующего тонзиллита; высокие дозы препарата рекомендованы для лечения таких заболеваний, как средний отит, синусит, инфекции нижних дыхательных путей и мочевыводящих путей, инфекции костей и суставов.

Недостаточно клинических данных для рекомендации применения препарата в дозе более 40 мг/10 мг/кг/сут в 3 приема (соотношение 4:1) у детей младше 2 лет.

Примерная схема дозирования препарата у пациентов детского возраста представлена в таблице ниже:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Вес ребенка, кг	**Возраст (примерно)**	**Применение низких доз препарата**	**Применение высоких доз препарата**
10-12	1-2 года	2 раза в день по 1 таблетке по 125 мг + 31,25 мг	3 раза в день по 1 таблетке по 125 мг + 31,25 мг*
12-15	2-4 года	3 раза в день по 1 таблетке по 125 мг + 31,25 мг	3 раза в день по 1 таблетке по 250 мг + 62,5 мг
15-20	4-6 лет	3 раза в день по 1 таблетке по 250 мг + 62,5 мг	3 раза в день по 1 таблетке по 250 мг + 62,5 мг или 2 раза в день по 1 таблетке по 500 мг + 125 мг
20-30	6-10 лет	3 раза в день по 1 таблетке по 250 мг + 62,5 мг	2 раза в день по 1 таблетке по 500 мг + 125 мг
30-40	10-12 лет	2 раза в день по 1 таблетке по 500 мг + 125 мг	3 раза в день по 1 таблетке по 500 мг + 125 мг
≥ 40	≥ 12 лет	3 раза в день по 1 таблетке по 500 мг + 125 мг	3 раза в день по 1 таблетке по 500 мг + 125 мг

* недостаточно клинических данных для рекомендации применения препарата в дозе более 40 мг/10 мг/кг/сут в 3 приема (соотношение 4:1) у детей младше 2 лет.

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

Режим дозирования – по 1 таблетке 500 мг + 125 мг 3 раза в сутки.

Способ применения

Препарат принимают внутрь.

Чтобы предотвратить диспепсические симптомы и оптимизировать всасывание действующих веществ, препарат Амклав САР назначают в начале приема пищи.

Таблетку растворяют в половине стакана воды (минимум 30 мл), тщательно размешивая перед употреблением.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, пенициллинам или любым другим компонентам препарата, перечисленным 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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени.

Перед началом лечения комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой необходимо

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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. Симптомы таких реакций могут включать боль в груди, возникающую в связи с аллергической реакцией на комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой (см. раздел 4.8). В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой 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 комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой не следует принимать, 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. Данная реакция требует прекращения лечения комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой и является противопоказанием для его приема в дальнейшем при любых ситуациях.

Одновременный прием аллопуринола во время терапии амоксициллином может повышать вероятность возникновения кожных аллергических реакций.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Длительное лечение комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой 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 учитывать возможность развития псевдомембранозного колита у пациентов с диареей во время или после приема 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 комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой 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. раздел 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.

У пациентов с нарушением функции почек дозу амоксициллина с клавулановой кислотой следует снижать соответственно степени нарушения.

У пациентов со сниженным диурезом очень редко возникает кристаллурия, преимущественно при парентеральной терапии. При применении 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 комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой внутрь приводит к высокому содержанию амоксициллина в моче, что может приводить к ложноположительным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

результатам при определении глюкозы в моче (например, проба Бенедикта, проба Фелинга). В этом случае рекомендуется применять глюкозооксидазный 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, нехарактерными 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 препарата может содержать пакет с осушителем, который не предназначен для приема внутрь.

Злоупотребление и лекарственная зависимость

Не наблюдалось лекарственной зависимости, привыкания и реакций эйфории, связанных с применением комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

Вспомогательные вещества

Препарат Амклав САР в дозировке 125 мг + 31,25 мг содержит 6,12 мг калия в 1 таблетке.

Препарат Амклав САР в дозировке 250 мг+ 62,5 мг содержит 12,24 мг калия в 1 таблетке.

Препарат Амклав САР в дозировке 500 мг + 125 мг содержит 24,5 мг калия в 1 таблетке.

В рекомендуемой суточной дозе препарата содержится 73,56 мг калия. Необходимо учитывать пациентам со сниженной функцией почек и пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления калия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает почечную канальцевую секрецию амоксициллина, и поэтому одновременное применение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой и пробенецида может приводить к повышению концентрации и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

персистенции в крови амоксициллина, но не клавулановой кислоты.

Одновременный прием аллопуринола и амоксициллина может повышать риск возникновения кожных аллергических реакций. Отсутствуют данные об одновременном применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой и аллопуринола.

Пенициллины способны замедлять выведение из организма метотрексата за счет ингибирования его почечной канальцевой секреции, поэтому одновременное применение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой и метотрексата может увеличить токсичность метотрексата.

Как и другие антибактериальные препараты, комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой 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 МНО у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости одновременного приема пероральных антикоагулянтов и комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой следует тщательно контролировать протромбиновое время или МНО в начале применения и при отмене комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой. 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 Амклав САР.

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 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

повышением риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой не рекомендуется применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой можно применять 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 головокружение, необходимо предупредить пациентов о мерах предосторожности при управлении транспортными средствами или работе с движущимися механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с системно-органной классификацией ВОЗ и перечислены по частоте.

Частота развития нежелательных реакций, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000, включая отдельные случаи), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Таблица 1. Нежелательные реакции при применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Инфекции и инвазии					
	кандидоз кожи и слизистых оболочек				избыточный рост нечувстви-тельных микроорганизмов
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					
			обратимая лейкопения (включая нейтропению)	обратимый агранулоцитоз	
			обратимая тромбоцито-пения	обратимая гемолитическая анемия	
				удлинение времени кровотечения и протромбинового времени	
				эозинофилия	
				тромбоцитоз	
				анемия	
Нарушения со стороны иммунной системы					
				ангионевротический отек	
				анафилактические реакции	
				синдром, сходный с сывороточной болезнью	
				аллергический васкулит	
Нарушения со стороны нервной системы					
		головокружение		асептический менингит	
		головная боль		судороги (могут наблюдаться у пациентов с нарушениями функции почек, а также у тех, кто получает высокие дозы препарата)	
				бессонница	
				возбуждение	
				тревога	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
				изменение поведения	
				обратимая гиперактивность	
Нарушения со стороны сердца					
				синдром Коуниса	
Желудочно-кишечные нарушения					
диарея (взрослые)	диарея (дети)	нарушение пищеварения		антибиотико-ассоциированный колит (включая псевдомембраноз-ный колит и геморрагический колит)	
	тошнота*			черный «волосатый» язык	
	рвота			гастрит	
				стоматит	
*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***					
		умеренное повышение активности аспартатамино трансферазы и/или аланинамино-трансферазы (АСТ и/или АЛТ) (данная реакция наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамными антибиотиками, однако клиническая значимость ее неизвестна)		гепатит и холестатическая желтуха (данные реакции наблюдаются у пациентов, получающих терапию антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспоринами)	
				повышение активности щелочной фосфатазы	
				гипербилирубинемия	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
		сыпь	многоформная эритема	синдром Стивенса-Джонсона	
		зуд		токсический эпидермальный некролиз	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
		крапивница		буллезный эксфолиативный дерматит	
				острый генерализованный экзантематозный пустулез	
				лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром)	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					
				интерстициальный нефрит	
				кристаллурия	
				гематурия	

* 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 комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой в начале приема пищи (все группы пациентов).

** 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 после завершения 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, одновременно получающие потенциально гепатотоксичные препараты.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 231 85 14

Факс: +375 17 252 53 58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

Научный Центр Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий им. академика Э. ГАБРИЕЛЯНА

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: +374 60 83 00 73

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

Присутствие клавулановой кислоты в комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой 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 с клавулановой кислотой.

Бактерии, обычно чувствительные к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

Грамположительные аэробы

Bacillus anthracis

Enterococcus faecalis

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Грамотрицательные аэробы

Bordetella pertussis

Haemophilus influenzae[1]

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Грамположительные аэробы

Corynebacterium spp.

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

Амоксициллин и клавулановая кислота полностью диссоциируют в водном растворе при физиологических значениях pH. Оба активных компонента препарата, амоксициллин и клавулановая кислота, быстро и хорошо всасываются из ЖКТ (желудочно-кишечного тракта) после перорального приема.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Абсорбция действующих веществ оптимальна в начале приема пищи. Биодоступность амоксициллина и клавулановой кислоты при приеме внутрь высокая. После однократного приема амоксициллина и клавулановой кислоты в дозе 500 мг амоксициллина + 125 мг клавулановой кислоты максимальная концентрация (C_{max}) амоксициллина в плазме крови создается через 1,5 часа (1,0-2,5 часа) и составляет 7,19±2,26 мкг/мл, клавулановой кислоты – через 1,5 часа (1,0-2,0 часа), составляя 2,4±0,83 мкг/мл. ПФК (показатель «площадь под фармакокинетической кривой») амоксициллина и клавулановой кислоты составляет 53,5±8,87 мкг*ч/л и 15,72±3,86 мкг*ч/л соответственно.

Плазменные концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты, достигаемые при применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, схожи с таковыми при пероральном приеме эквивалентных доз амоксициллина и клавулановой кислоты по отдельности.

Ниже приведены значения фармакокинетических параметров амоксициллина и клавулановой кислоты для дозировки комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой 500 мг + 125 мг.

Средние значения фармакокинетических параметров

Препарат	**Доза (мг)**	**C_{max} (мг/л)**	**T_{max} (ч)**	**AUC (мг*ч/л)**	**$T_{1/2}$ (ч)**
Амоксициллин					
Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой, 500 мг + 125 мг	500	6,5	1,5	23,2	1,3
Клавулановая кислота					
Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой, 500 мг + 125 мг	125	2,8	1,3	7,3	0,8

C_{max} – максимальная концентрация в сыворотке крови;

T_{max} – время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови;

AUC – площадь под кривой зависимости «концентрация-время»;

$T_{1/2}$ – период полувыведения.

При приеме комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой концентрация амоксициллина в сыворотке крови сходна с таковой при пероральном приеме эквивалентных доз при монотерапии амоксициллином.

Распределение

Приблизительно около 18 % амоксициллина и 25 % клавулановой кислоты связывается с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

белками плазмы крови. Кажущийся объем распределения составляет 0,3-0,4 л/кг для амоксициллина и около 0,2 л/кг для клавулановой кислоты. Амоксициллин плохо распределяется в спинномозговую жидкость.

В исследованиях на животных кумуляции компонентов препарата в тканях организма не выявлено.

Как и большинство пенициллинов, амоксициллин проникает в грудное молоко. Клавулановая кислота также обнаруживается в грудном молоке в следовых концентрациях. Амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер.

Биотрансформация

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

Элиминация

После однократного приема комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в дозе 500 мг + 125 мг период полувыведения ($T_{1/2}$) амоксициллина составляет 1,15±0,20 часа, клавулановой кислоты – 0,98±0,12 часа, общий клиренс – около 25 л/ч. Приблизительно 60-70 % амоксициллина и около 40-65 % клавулановой кислоты выводится почками в неизменном виде в течение первых 6 часов после приема 1 таблетки препарата 250 мг + 125 мг или 500 мг + 125 мг. Наибольшее количество клавулановой кислоты экскретируется в течение первых 2 часов после приема. В различных исследованиях было показано, что в течение 24 часов через почки выводится до 50-85 % амоксициллина и до 27-60 % клавулановой кислоты. Одновременный прием пробенецида задерживает выведение амоксициллина, но не влияет на экскрецию почками клавулановой кислоты (см. раздел 4.5).

Пол

При пероральном приеме комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой здоровыми мужчинами и женщинами не установлено значимого влияния пола пациента на фармакокинетику активных компонентов препарата.

Почечная недостаточность

Суммарный клиренс комбинации амоксициллина склавулановой кислотой уменьшается пропорционально снижению почечной функции. Особенно заметно нарушается клиренс

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

амоксициллина, поскольку почками экскретируется большая его часть. Таким образом, при нарушении функции почек следует корректировать дозу препарата во избежание избыточной концентрации амоксициллина и для поддержания необходимого уровня клавулановой кислоты.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени препарат следует назначать с осторожностью. Необходимо регулярно контролировать функцию печени.

Лица пожилого возраста

Из-за возможного снижения функции почек подбор дозы препарата для пожилых пациентов следует производить с осторожностью. Может потребоваться контроль функции почек.

Дети

Период полувыведения амоксициллина у детей от 3-х месяцев до 2-х лет не отличается от такового у детей старшего возраста и взрослых. Детям первой недели жизни (в том числе недоношенным) не следует назначать препарат более 2 раз в день из-за незрелости почечного пути элиминации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кросповидон

Целлюлоза микрокристаллическая

Сахарин

Ароматизатор абрикосовый

Магния стеарат

Ванилин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 4, 5, 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ОПА/АЛ/ПВХ или пленки ПВХ/ПВДХ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

По 10, 14, 16, 20, 24 таблетки в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с мембраной, или в банку полимерную с барьерной горловиной из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления и/или полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия.

Допускается вкладывать в банку пакет-осушитель (силикагель) и/или вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 7 или 10 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

3 контурные ячейковые упаковки по 5 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

1, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 4 таблетки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.03.2024 № 6058
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: + (996) 703-699-466

Электронная почта: pv@dasmed.kg, kyrgyzstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: + (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: medtehprom@tuf.by, belarus@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: decalog@nur.kz, kazakhstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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