ЛП-№(002012)-(РГ-RU) от 17.04.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рапиклав, 875 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амоксициллин + [клавулановая кислота]

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 875 мг амоксициллина (в виде тригидрата) и 125 мг клавулановой кислоты (в виде калиевой соли).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого или почти белого цвета с гравировкой «R 1» на одной стороне. На поперечном разрезе: ядро от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Рапиклав показан к применению у взрослых и детей старше 12 лет. Комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты показана 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 pnemoniae, Haemophilus influenza** и *Moraxella catarrhalis*.*
- Инфекции мочеполового тракта, например цистит, уретрит, пиелонефрит, инфекции женских половых органов, обычно вызываемые видами семейства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

*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, 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 варьируется в зависимости от региона и с течением времени. Там, где это возможно, должны быть приняты во внимание локальные данные 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.

Для оптимальной абсорбции и уменьшения возможных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта препарат Рапиклав рекомендуется принимать в начале приема пищи.

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

Продолжительность лечения острого неосложненного среднего отита составляет 5-7 дней.

При необходимости возможно проведение ступенчатой терапии (вначале парентеральное введение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в соответствующей лекарственной форме с последующим переходом на пероральный прием препарата).

Взрослые

По 1 таблетке 2 раза в сутки.

Особые группы пациентов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушениями функции почек

Таблетки 875 мг + 125 мг следует применять только у пациентов с клиренсом креатинина более 30 мл/мин, при этом коррекции режима дозирования не требуется.

В большинстве случаев по возможности следует отдавать предпочтение парентеральной терапии.

Пациенты с нарушениями функции печени

Лечение проводят с осторожностью; регулярно осуществляют мониторинг функции печени. Для изменения в рекомендации доз у таких пациентов данных недостаточно.

Дети

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Препарат Рапиклав не следует назначать (применять) у детей в возрасте до 12 лет или с массой тела меньше 40 кг в данной лекарственной форме в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Способ применения:

Внутрь

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, бета-лактамным антибиотикам (например, к пенициллинам и цефалоспоринам) в анамнезе 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 амоксициллина/клавулановой кислоты в анамнезе;
- детский возраст до 12 лет или масса тела менее 40 кг (для данной лекарственной формы);
- нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом лечения комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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, 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 Рапиклав 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 и клавулановой кислоты 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

экзантематозного пустулеза. Данная реакция требует прекращения лечения комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты 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 комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты 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 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 комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты 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 «Побочное действие»).

Комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой следует применять с осторожностью у пациентов с признаками нарушения функции печени (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой совместно с непрямыми (пероральными) антикоагулянтами, в редких случаях сообщалось об увеличении протромбинового времени (повышении 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 (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 9806)

образования кристаллов амоксициллина (см. раздел «Передозировка»). 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 и клавулановой кислоты 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 этом случае рекомендуется применять глюкозоксидантный 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.

Злоупотребление и лекарственная зависимость

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

Вспомогательные вещества

Препарат Рапиклав содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, то есть, можно сказать, что практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пробенецид

Применение с пробенецидом не рекомендуется. Пробенецид снижает почечную канальцевую секрецию амоксициллина. Одновременный прием комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой и пробенецида может привести к повышению концентрации и персистенции уровня амоксициллина в крови, но не клавулановой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

кислоты.

Аллопуринол

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

Метотрексат

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.

Пероральные контрацептивы

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

Пероральные антикоагулянты

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 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.

Микофенолата мофетил

У пациентов, получавших 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 как во время одновременной терапии с комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты, так и после лечения комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 9896)

В исследованиях репродуктивной функции у животных комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой при пероральном и парентеральном введении не обладала тератогенным действием.

В единичном исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическая терапия комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой может быть связана с повышением риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Комбинацию амоксициллина и клавулановой кислоты не рекомендуется применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Комбинацию амоксициллина и клавулановой кислоты 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

Резюме профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией является диарея, которая может возникнуть у 1 - 10 % пациентов. В клинических исследованиях серьезных нежелательных явлений выявлено не было.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0806)

поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Градация частоты**
Инфекции и инвазии	кандидоз кожи и слизистых оболочек	Часто
	избыточный рост нечувствительных микроорганизмов	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	обратимая лейкопения (включая нейтропению), обратимая тромбоцитопения	Редко
	обратимый агранулоцитоз и обратимая гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени, анемия, эозинофилия, тромбоцитоз	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	ангионевротический отек, анафилактические реакции, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, головная боль	Нечасто
	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	Очень редко
Нарушения со стороны сердца	синдром Коуниса (см. раздел 4.4)	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения[1]	диарея (взрослые) диарея (дети)	Очень часто Часто
	тошнота, рвота	Часто
	нарушение пищеварения	Нечасто
	антибиотикоассоциированный колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит), черный «волосатый» язык, гастрит, стоматит, синдром лекарственного энтероколита (DIES) (см. раздел 4.4)	Очень редко
	острый панкреатит	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени	умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы (АСТ и/или АЛТ)[3]	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 9006)

и желчевыводящих путей[2]	гепатит и холестатическая желтуха (данные реакции наблюдаются у пациентов, получающих терапию антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспоринами), увеличение концентрации билирубина и щелочной фосфатазы	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	кожная сыпь, зуд, крапивница	Нечасто
	многоформная эритема	Редко
	синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS синдром)	Очень редко
	IgA-зависимый линейный дерматоз	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	интерстициальный нефрит, кристаллурия (включая острую почечную недостаточность) (см. раздел 4.9), гематурия	Очень редко

[1] 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 и клавулановой кислоты в начале приема пищи.

[2] 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, одновременно получающие потенциально гепатотоксичные препараты.

[3] Данная реакция наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамными антибиотиками, однако клиническая значимость ее неизвестна.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0896)

любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 (499) 578 02 20

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

http://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 231 85 14

Факс: +375 (17) 252 53 58

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

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

http://www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, г. Нур-Султан, район Алматы, пр. Бауыржана Момышулы, 2/3

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 78 99 11

Эл. почта: farm@dari.kz

http://www.ndda.kz

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0896)

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, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 8806)

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 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.

Грамотрицательные аэробы:

Bordetella pertussis

Haemophilus influenzae[1]

Helicobacter pylori

Moraxella catarrhalis[1]

Neisseria gonorrhoeae

Pasteurella multocida

Vibrio cholerae

Грамотрицательные анаэробы:

Bacteroides fragilis

Bacteroides spp.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Yersinia enterocolitica

Прочие:

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Chlamydia spp.

Coxiella burnetti

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 Рапиклав®, амоксициллин и клавулановая кислота, быстро и полностью всасываются при приеме внутрь. Всасывание действующих веществ препарата Рапиклав® оптимально в случае приема препарата в начале приема пищи. Ниже приведены значения фармакокинетических параметров амоксициллина и клавулановой кислоты, полученные в двух отдельных клинических исследованиях, в которых здоровые добровольцы натощак принимали 2 таблетки препарата Рапиклав®, 875 мг + 125 мг (1000 мг).

Средние значения фармакокинетических параметров

	Доза (мг)	C_{max} (мкг/мл)	T_{max} (ч)	AUC (мкг×ч/мл)	$T_{1/2}$ (ч)
Амоксициллин					
Рапиклав®, 875 мг + 125 мг	1750	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0 – 2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Клавулановая кислота					
Рапиклав®, 875 мг + 125 мг	250	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0 – 2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 применении препарата Рапиклав® концентрация амоксициллина в сыворотке крови сходна с таковой при пероральном приеме эквивалентных доз при монотерапии амоксициллином.

Распределение

При внутривенном введении амоксициллин и клавулановая кислота обнаруживаются в терапевтических концентрациях 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 сыворотки крови. Проведенные исследования показали, что с белками сыворотки крови связывается около 25 % общего количества клавулановой кислоты и 18 % амоксициллина в сыворотке крови.

В исследованиях на животных не было 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 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-1Н-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

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 1 таблетки препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 2006)

Рапиклав®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг + 125 мг. Одновременное применение пробенецида замедляет выведение амоксициллина, но не замедляет выведение клавулановой кислоты почками.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая,
магния стеарат,
кроскармеллоза натрия,
кремния диоксид коллоидный,
гипромеллоза,
дибутилфталат,
тальк очищенный,
титана диоксид.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре ниже 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 2 или 3 таблетки в стрип из фольги алюминиевой.

По 7 стрипов в картонную пачку вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем).

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

Ипка Лабораториз Лимитед, Индия
48, Kandivli Industrial Estate, Kandivli (West), Mumbai 400 067, India
48, Кандивли Индастриал Эстейт, Кандивли (Вест), Мумбай 400 067, Индия
Тел: +91 22 6647 4444
ФАКС: +91 22 2868 6613

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10896
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

E-mail: ipca@ipca.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Представительство компании «Ипка Лабораториз Лимитед» в Российской Федерации

117342, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 17, офис 37; тел: (495) 407-08-84/85

e-mail: booking@ipca.ru

Представительство компании «Ипка Лабораториз Лимитед» в Республике Казахстан

050026 г. Алматы, ул. Айтеке би, 187, офис 303; тел.: 8 701 717 49 13

e-mail: kazar_9807@mail.ru

Представительство КОО «Ипка Лабораториз Лимитед» в Республике Беларусь

220089, г. Минск, ул. Уманская, 54, офис № 13; тел.+375 17 328 18 47

e-mail: skenkov13@gmail.com

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

117342 г. Москва, ул. Бутлерова, д. 17, офис 37

тел: (495) 407-08-84/85

e-mail: phv@ipca.ru

Республика Казахстан

050026 г. Алматы, ул. Айтеке би, 187, офис 303

тел.: 8 701 717 49 13

e-mail: kazar_9807@mail.ru

Республика Беларусь

220089 г. Минск, ул. Уманская, 54, офис № 13,

тел.+375 17 328 18 47

e-mail: skenkov13@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002012)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

22.03.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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