ЛП-№(002949)-(РГ-RU) от 23.04.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фораклав, 500 мг + 100 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Фораклав, 1000 мг + 200 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амоксициллин + [клавулановая кислота].

Фораклав, 500 мг + 100 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

1 флакон содержит 500 мг амоксициллина (в виде натриевой соли) и 100 мг клавулановой кислоты (в виде калиевой соли).

Фораклав, 1000 мг + 200 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

1 флакон содержит 1000 мг амоксициллина (в виде натриевой соли) и 200 мг клавулановой кислоты (в виде калиевой соли).

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

Вспомогательные вещества отсутствуют.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Фораклав, 500 мг + 100 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Фораклав, 1000 мг + 200 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Фораклав показан взрослым и детям в возрасте от 0 до 18 лет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой показана для лечения бактериальных инфекций следующих локализаций, 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**, *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 (включая укусы человека и животных), обычно вызываемые *Staphylococcus aureus**, *Streptococcus pyogenes* и видами рода *Bacteroides**;
- инфекции костей и суставов, например, остеомиелит, обычно вызываемый *Staphylococcus aureus**, при необходимости возможно проведение длительной терапии;
- другие смешанные инфекции (например, септический аборт, послеродовый сепсис, интраабдоминальный сепсис, сепсис, перитонит, послеоперационные инфекции) в рамках ступенчатой терапии;
- препарат Фораклав в дозировке 1000 мг + 200 мг также показан для профилактики послеоперационных инфекций, при хирургических вмешательствах на желудочно-кишечном тракте, органах малого таза, голове и шее, сердце, почках, желчевыводящих путях, а также при имплантации искусственных суставов.

*Отдельные представители указанного рода микроорганизмов продуцируют бета-лактамазу, что делает их нечувствительными к амоксициллину (см. раздел 5.1).

Инфекции, вызванные чувствительными к амоксициллину микроорганизмами, можно лечить препаратом Фораклав, поскольку амоксициллин является одним из его действующих веществ. Препарат Фораклав также показан для лечения смешанных инфекций, обусловленных микроорганизмами, чувствительными к амоксициллину, а также микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазы, чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 по чувствительности. В случае необходимости следует проводить сбор микробиологических образцов и анализ на бактериологическую чувствительность.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза зависит от тяжести инфекции, возраста, массы тела и функции почек пациента.

Дозы приведены в пересчете на содержание амоксициллина/клавулановой кислоты.

Минимальный курс антибактериальной терапии должен составлять 5 дней. Максимальная продолжительность терапии может составлять 14 дней, после чего следует оценить ее эффективность и переносимость.

Взрослые

Инфекции легкой и средней степени тяжести: 1000 мг/200 мг каждые 8 ч.

Тяжелые инфекции: 1000 мг/200 мг каждые 4-6 ч.

Профилактика в хирургии

Хирургические вмешательства продолжительностью менее 1 ч: 1000 мг/200 мг во время вводного наркоза.

Хирургические вмешательства продолжительностью более 1 ч: 1000 мг/200 мг во время вводного наркоза и далее до 4 доз по 1000 мг/200 мг в течение 24 ч.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы основывается на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина и на значениях клиренса креатинина (КК).

КК > 30 мл/мин	Коррекция дозы не требуется.
КК 10-30 мл/мин	Начальная доза - 1000 мг/200 мг и далее 500 мг/100 мг 2 раза в сутки.
КК < 10 мл/мин	Начальная доза - 1000 мг/200 мг и далее 500 мг/100 мг каждые 24

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Коррекция дозы основывается на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина. Начальная доза – 1000 мг/200 мг, далее 500 мг/100 мг каждые 24 ч и дополнительно 500 мг/100 мг в конце сеанса гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Лечение проводят с осторожностью; регулярно осуществляют мониторинг функции печени.

В настоящее время недостаточно данных для коррекции дозы у таких пациентов.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Дети в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела более 40 кг

Режим дозирования не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дети в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела менее 40 кг

Для детей с массой тела менее 40 кг дозу рассчитывают в зависимости от массы тела.

Дети в возрасте от 3 месяцев до 12 лет с массой тела менее 40 кг

(25 мг/5 мг) кг каждые 6-8 ч в зависимости от тяжести инфекции.

Дети младше 3 месяцев с массой тела более 4 кг

(25 мг/5 мг)/кг каждые 8 ч.

Дети младше 3 месяцев с массой тела менее 4 кг

(25 мг/5 мг)/кг каждые 12 ч.

У детей в возрасте младше 3 месяцев препарат вводят только медленно инфузионно в течение 30-40 минут.

Дети с нарушением функции почек

Коррекция дозы основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина

КК > 30 мл/мин	Коррекция дозы не требуется.
КК 10-30 мл/мин	(25 мг/5 мг) /кг 2 раза в сутки.
КК < 10 мл/мин	(25 мг/5 мг) /кг каждые 24 ч.

Дети, находящиеся на гемодиализе

Коррекция режима дозирования основывается на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина - (25 мг/5 мг)/кг каждые 24 ч и дополнительно (12,5 мг/2,5 мг)/кг в конце сеанса гемодиализа (для компенсации снижения концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в плазме крови) и далее (25 мг/5 мг)/кг в сутки.

Дети с нарушением функции печени

Лечение проводят с осторожностью; регулярно осуществляют мониторинг функции печени. В настоящее время недостаточно данных для коррекции дозы у таких пациентов.

Способ применения

Внутривенно вводить медленно в течение 3-4 мин.

Внутривенно капельно вводить в течение 30-40 минут.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Инструкцию по приготовлению растворов для внутривенных инъекций см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, другим компонентам препарата; бета-лактамным антибиотикам (например, пенициллинам, цефалоспоринам) в анамнезе;
- 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 с клавулановой кислотой в анамнезе.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью при нарушении функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и нарушении функции печени.

Перед началом лечения препаратом Фораклав 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, 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 Фораклав и начать соответствующую альтернативную терапию. При серьезных реакциях повышенной чувствительности следует незамедлительно ввести эпинефрин. Могут потребоваться также оксигенотерапия, внутривенное введение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

глюкокортикостероидов и обеспечение проходимости дыхательных путей, включающее интубацию.

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 Фораклав не следует применять, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызвать 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 препаратом Фораклав 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.

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

Длительное лечение препаратом может приводить к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов.

Во время длительной терапии препаратом рекомендуется периодически оценивать функцию почек, печени и кроветворения.

Описаны случаи возникновения псевдомембранозного колита при применении антибактериальных препаратов, степень тяжести которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Поэтому важно учитывать возможность развития псевдомембранозного колита у пациентов с диареей во время или после применения антибактериальных препаратов. Если диарея длительная и имеет выраженный характер или пациент испытывает спазмы в животе, лечение должно быть прекращено, а пациент должен быть обследован. В случае развития псевдомембранозного колита необходимо начать соответствующее лечение. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 нарушениями функции почек дозу препарата 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. 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.

Высокое содержание амоксициллина в моче 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.

Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Злоупотребление и лекарственная зависимость

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

Вещества в составе лекарственного препарата

Натрий

Данный препарат содержит 1,4 ммоль (31,6 мг) натрия на дозу 500 мг + 100 мг и 2,7 ммоль (63,1 мг) натрия на дозу 1000 мг + 200 мг.

При необходимости парентерального введения высоких доз препарата Фораклав пациентам, находящимся на диете с низким содержанием соли, следует учитывать наличие иона натрия в препарате.

Калий

Данный препарат содержит калий, менее 1 ммоль (39 мг) на дозу 500 мг + 100 мг, то есть по сути «не содержит калия».

Данный препарат содержит 1 ммоль (39,4 мг) калия на дозу 1000 мг + 200 мг.

При необходимости парентерального введения высоких доз препарата Фораклав пациентам со сниженной функцией почек и пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления калия, следует учитывать наличие иона калия в препарате.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение препарата Фораклав и пробенецида не рекомендовано.

Пробенецид снижает канальцевую секрецию амоксициллина, и поэтому одновременное применение препарата Фораклав 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 аллопуринола.

Пенициллины способны замедлять выведение из организма метотрексата за счет ингибирования его почечной канальцевой секреции, поэтому одновременное применение препарата Фораклав и метотрексата может увеличить токсичность метотрексата.

Как и другие антибактериальные препараты, препарат Фораклав может оказывать влияние на кишечную микрофлору, приводя к снижению всасывания эстрогенов из ЖКТ и снижению эффективности комбинированных пероральных контрацептивов.

В литературе описаны редкие случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

и амоксициллина. При необходимости одновременного применения пероральных антикоагулянтов и препарата Фораклав, следует тщательно контролировать протромбиновое время или МНО в начале применения и при отмене препарата Фораклав. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

У пациентов, принимающих микофенолата мофетил, после начала применения комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой наблюдалось снижение концентрации активного метаболита — микофеноловой кислоты, до приема очередной дозы препарата приблизительно на 50 %. 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 Фораклав.

Клавулановая кислота может приводить к неспецифическому связыванию иммуноглобулина G и альбумина с клеточной мембраной эритроцитов, что может приводить к ложноположительной реакции при пробе Кумбса.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Парентеральное применение комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты не выявило тератогенных эффектов. У женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическая терапия данной комбинацией может быть связана с повышением риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Препарат не рекомендуется применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Препарат можно применять во время грудного вскармливания. За исключением возможности развития сенсибилизации, диареи или кандидоза слизистых оболочек полости рта, связанной с проникновением в грудное молоко следовых количеств активных веществ этого препарата, никаких других неблагоприятных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не наблюдалось. В случае возникновения неблагоприятных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, необходимо его прекратить.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Исследований о влиянии комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Поскольку препарат Фораклав может вызывать головокружение, 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 зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты 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).

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
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 протромбинового времени и времени кровотечения, анемия, эозинофилия, тромбоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	ангионевротический отек, анафилактические реакции; синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	головокружение, головная боль
	Очень редко	асептический менингит, судороги[a], бессонница, возбуждение, тревога, изменение поведения, обратимая гиперактивность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны сердца	Очень редко	синдром Коуниса (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны сосудов	Редко	тромбофлебит в области инъекций
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	диарея
	Нечасто	тошнота, рвота, диспепсические расстройства
	Очень редко	антибиотик-ассоциированный колит (в том числе псевдомембранозный и геморрагический, см. раздел 4.4), реже встречается при парентеральном введении препарата, синдром лекарственного энтероколита (DIES) (см. раздел 4.4)
	Частота неизвестна	острый панкреатит
*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей**	Нечасто	умеренное повышение аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы (АСТ и/или АЛТ)[b]
	Очень редко	гепатит и холестатическая желтуха[c], повышение активности щелочной фосфатазы и/или концентрации билирубина
*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***	Нечасто	кожная сыпь, зуд, крапивница
	Редко	многоформная эритема
	Очень редко	синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS синдром)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
	Частота неизвестна	IgA-зависимый линейный дерматоз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редко	интерстициальный нефрит, кристаллурия (включая острую почечную недостаточность) (см. раздел 4.9), гематурия

[a] – судороги могут проявляться у пациентов с нарушением функции почек, а также у тех, кто получает высокие дозы препарата;

[b] – данная реакция наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамными антибиотиками, однако клиническая значимость ее неизвестна;

[c] – данные реакции наблюдаются у пациентов, получающих терапию другими антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспоринами.

* 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.

** При развитии любых кожных аллергических реакций следует прекратить применение препарата.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (499) 578-06-70 (доб.187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru, pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

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

Тел.: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Адрес электронной почты: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Могут наблюдаться симптомы со стороны ЖКТ и нарушения водно-электролитного баланса. Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводившая к развитию почечной недостаточности. Могут наблюдаться судороги у пациентов с нарушениями функции почек, а также у тех, кто получает высокие дозы препарата.

После внутривенного введения больших доз амоксициллина он может выпадать в осадок в мочевых катетерах. Поэтому должна осуществляться регулярная проверка проходимости мочевых катетеров.

Лечение

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

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В то же время амоксициллин подвержен разрушению бета-лактамазами, и поэтому спектр активности амоксициллина не распространяется на микроорганизмы, которые продуцируют эти ферменты.

Клавулановая кислота – ингибитор бета-лактамаз, структурно родственный пенициллинам, обладает способностью инактивировать широкий спектр бета-лактамаз, обнаруженных у микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспоринам. Клавулановая кислота обладает достаточной эффективностью в отношении плазмидных бета-лактамаз, которые чаще обнаруживают резистентность бактерий, и менее эффективна в отношении хромосомных бета-лактамаз 1 типа.

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

Фармакодинамические эффекты

Ниже приведена активность комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой *in vitro*.

Бактерии, обычно чувствительные к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

Грамположительные аэробы:

Bacillus anthhracis

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

Streptococcus pneumoniae[1,2]

Streptococcus pyogenes[1,2]

Streptococcus agalactiae[1,2]

Стрептококки группы *Viridans*[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 02.08.2023 № 14773
(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

Treponema pallidum

Leptospira icterohaemorrhagiae

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

Грамотрицательные аэробы:

Escherichia coli[1]

Klebsiella pneumoniae[1]

Klebsiella oxytoca

Klebsiella spp.

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Proteus spp.

Salmonella spp.

Shigella spp.

Грамположительные аэробы:

Corynebacterium spp.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Enterococcus faecium

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] - для данных бактерии 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

Ниже приведены результаты исследований фармакокинетики при внутривенном болюсном введении здоровым добровольцам комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в дозировке 500 мг + 100 мг (0,6 г) или 1000 мг + 200 мг (1,2 г).

Болюсная внутривенная инъекция

	Средние значения фармакокинетических параметров

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Действующие вещества в составе комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой	Доза (мг)	C_{max} (мкг/мл)	$T_{1/2}$ (часы)	AUC (ч × мг/л)	Выведение с мочой, % 0-6 ч
Амоксициллин	500	32,2	1,07	25,5	66,5
	1000	105,4	0,9	76,3	77,4
Клавулановая кислота	100	10,5	1,12	9,2	46,0
	200	28,5	0,9	27,9	63,8

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови;

$T_{1/2}$ – период полувыведения;

AUC – площадь под фармакокинетической кривой зависимости «концентрация-время».

Распределение

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 обладают слабой степенью связывания с белками плазмы крови. Проведенные исследования показали, что с белками плазмы крови связывается около 13-20 % каждого из компонентов комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

В исследованиях на животных не было обнаружено кумуляции амоксициллина и клавулановой кислоты в каком-либо органе.

Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке также могут быть обнаружены следовые количества клавулановой кислоты. За исключением возможности развития диареи и кандидоза слизистых оболочек полости рта, неизвестно никаких других негативных влияний амоксициллина и клавулановой кислоты на здоровье младенцев, вскармливаемых грудным молоком. Исследования репродуктивной функции у животных показали, что амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер. Однако не было выявлено негативного влияния на плод.

Биотрансформация

10-25 % от начальной дозы амоксициллина выводится почками в виде неактивного метаболита (пенициллоевой кислоты). Клавулановая кислота в организме человека подвергается интенсивному метаболизму с образованием 2,5-дигидро-4-(2-гидроксиэтил)-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

5-оксо-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты и 1-амино-4-гидрокси-бутан-2-она и выводится почками, через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), а также с выдыхаемым воздухом в виде двуокиси 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 40-65 % клавулановой кислоты выводится почками в неизмененном виде в первые 6 ч после однократной болюсной инъекции комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в дозировке 500 мг + 100 мг или 1000 мг + 200 мг. Период полувыведения ($T_{1/2}$) амоксициллина (доза 1000 мг) составляет 0,9 ч, клавулановой кислоты (доза 200 мг) – 0,9 ч. $T_{1/2}$ при введении 500 мг амоксициллина и 100 мг клавулановой кислоты – 1 ч для обоих компонентов.

Одновременное введение пробенецида замедляет экскрецию амоксициллина, но не замедляет почечную экскрецию клавулановой кислоты (см. раздел 4.5).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Препарат Фораклав не следует смешивать с препаратами крови, другими белоксодержащими жидкостями, такими как белковые гидролизаты, или с внутривенными липидными эмульсиями.

При одновременном применении с аминогликозидами антибиотики не следует смешивать в одном шприце или в одном флаконе для внутривенных жидкостей, поскольку в таких условиях аминогликозиды теряют активность.

Раствор препарата Фораклав нельзя смешивать с растворами, содержащими декстрозу, декстран или натрия гидрокарбонат.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

По 500 мг + 100 мг; 1000 мг + 200 мг препарата в стеклянные флаконы типа I (USP/EP), вместимостью 10 мл и 20 мл, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками с предохранительными пластмассовыми крышечками.

На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может наклеиваться этикетка из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящаяся. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

По 5, 10 флаконов с препаратом и равным количеством листков-вкладышей помещают в коробку из картона с перегородками для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Дополнительно на клапан коробки могут наклеивать прозрачный фиксирующий стикер из полимерных материалов.

По 10, 25, 50 флаконов с препаратом и равным количеством листков-вкладышей помещают в коробку из картона с перегородками для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац (упаковка для стационаров). На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Дополнительно на клапан коробки могут наклеивать прозрачный фиксирующий стикер из полимерных материалов.

Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

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

Инструкция по приготовлению растворов для внутривенных инъекций

Растворить содержимое флакона в воде для инъекции – 600 мг (500 мг + 100 мг) в 10 мл воды для инъекций или 1,2 г (1000 мг + 200 мг) – в 20 мл воды для инъекций.

Полученный раствор необходимо ввести в течение 20 минут после разведения.

Приготовление растворов для внутривенных инфузий

Для инфузионного введения препарата Фораклав необходимо дальнейшее разведение: приготовленные растворы, содержащие 600 мг (500 мг + 100 мг) или 1,2 г (1000 мг + 200 мг) препарата, должны быть разведены в 50 мл или 100 мл инфузионного раствора соответственно: раствор натрия хлорида 0,9 %, раствор натрия лактата для внутривенного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

введения, раствор Рингера лактата по Хартману, раствор кальция хлорида и натрия хлорида сложный для внутривенного введения.

Уничтожение препарата

Особые требования по уничтожению препарата отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Юридический адрес: 664007, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, офис 3

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел.: +7 (3952) 55-03-55

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез»

Адрес: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184

Тел: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info@pharmasyntez.com

Кыргызская Республика

ТОО «Adalan»

Адрес: 720016, Кыргызская Республика, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева, д. 52

Моб. тел. (24 часа): +996-555-262-680

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.08.2023 № 14773
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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