ЛП-№(001784)-(РГ-RU) от 09.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амоксициллин + Клавулановая кислота, 500 мг + 100 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Амоксициллин + Клавулановая кислота, 1000 мг + 200 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амоксициллин + [клавулановая кислота].

Амоксициллин + Клавулановая кислота, 500 мг + 100 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

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

Амоксициллин + Клавулановая кислота, 1000 мг + 200 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый 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: калий, натрий (см. раздел 4.4).

Вспомогательные вещества отсутствуют.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Белый или почти белый порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота показан к применению у взрослых и детей с рождения.

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота показан 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*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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, 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;
- другие смешанные инфекции (например, септический аборт, послеродовой сепсис, интраадбоминальный сепсис, сепсис, перитонит, послеоперационные инфекции) в рамках ступенчатой терапии.

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота 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, почках, желчевыводящих путях, а также при имплантации искусственных суставов.

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Дозы приведены в расчете на содержание действующих веществ: амоксициллина и клавулановой кислоты.

Взрослые и подростки старше 12 лет или с массой тела 40 кг и более

Инфекции легкой и средней степени тяжести: доза 1000 мг + 200 мг каждые 8 часов.

Тяжелые инфекции: доза 1000 мг + 200 мг каждые 4 – 6 часов.

Профилактика в хирургии

Вмешательства, длящиеся менее 1 часа: доза 1000 мг + 200 мг во время вводного наркоза.

Вмешательства, длящиеся более 1 часа: доза 1000 мг + 200 мг во время вводного наркоза и далее до 4 доз 1000 мг + 200 мг в течение 24 ч.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекция режима дозирования, дозирование как у взрослых пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина и проводится с учетом значений клиренса креатинина.

Клиренс креатинина > 30 мл/мин	Коррекция режима дозирования не требуется
Клиренс креатинина 10-30 мл/мин	Начальная доза 1000 мг + 200 мг и далее по 500 мг + 100 мг 2 раза в сутки
Клиренс креатинина < 10 мл/мин	Начальная доза 1000 мг + 200 мг и далее по 500 мг + 100 мг каждые 24 часа

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина.

Взрослым вначале вводят 1 дозу 1000 мг + 200 мг, далее по 500 мг + 100 мг каждые 24 часа и дополнительно 500 мг + 100 мг в конце сеанса гемодиализа (для компенсации снижения уровня амоксициллина и клавулановой кислоты в плазме крови).

Пациенты с нарушением функции печени

Недостаточно данных для изменения в рекомендации доз у таких пациентов; лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

проводят с осторожностью; регулярно осуществляют мониторинг функций печени.

Дети

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

Дети младше 3 месяцев с массой тела менее 4 кг: 25 мг амоксициллина и 5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела каждые 12 часов.

Дети младше 3 месяцев с массой тела более 4 кг: 25 мг амоксициллина и 5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела каждые 8 часов.

Дети в возрасте от 3 месяцев до 12 лет с массой тела менее 40 кг: 25 мг амоксициллина и 5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела каждые 6 – 8 часов в зависимости от тяжести инфекции.

Дети с нарушением функции почек

Клиренс креатинина > 30 мл/мин	Коррекция режима дозирования не требуется
Клиренс креатинина 10 – 30 мл/мин	25 мг + 5 мг на 1 кг 2 раза в сутки
Клиренс креатинина < 10 мл/мин	25 мг + 5 мг на 1 кг каждые 24 часа

Дети, находящиеся на гемодиализе

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина.

25 мг амоксициллина + 5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела каждые 24 часа и дополнительно 12,5 мг амоксициллина + 2,5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела в конце сеанса гемодиализа (для компенсации снижения уровней амоксициллина и клавулановой кислоты в плазме крови) и далее 25 мг амоксициллина + 5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела в сутки.

Способ применения

Внутривенное введение.

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота не предназначен для внутримышечного введения (вследствие нестабильности при концентрации, которую можно было бы вводить внутримышечно).

Болюсное введение

Препарат можно вводить в виде медленной внутривенной инъекции длительностью 3 – 4 минуты непосредственно в вену или же через катетер.

Инфузионное введение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Препарат вводят внутривенно капельно в течение 30 – 40 минут.

У детей младше 3 месяцев следует вводить только медленно инфузионно в течение 30 – 40 минут.

Инструкции по растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, пенициллинам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) на другие бета-лактамные антибиотики (например, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) в анамнезе;
- предшествующие эпизоды желтухи или нарушение функции печени при применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в анамнезе.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Сообщалось о развитии серьезных и в некоторых случаях летальных реакций гиперчувствительности (включая анафилактоидные и тяжелые кожные нежелательные реакции) на пенициллины. Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллины, и у лиц с атопией. Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса – серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда (см. раздел 4.8). Сообщалось о синдроме лекарственного энтероколита (DIES) преимущественно у детей, 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 применения препарата) при отсутствии аллергических кожных или респираторных симптомов. Дополнительные симптомы могут включать боль в животе, выраженную сонливость, диарею, гипотензию или лейкоцитоз с нейтрофилией. В тяжелых случаях синдром лекарственного энтероколита может прогрессировать до шока. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота и начать соответствующую альтернативную терапию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В случае если доказано, что инфекция вызвана чувствительными к амоксициллину микроорганизмами, следует рассмотреть возможность замены комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой на амоксициллин в соответствии с официальными рекомендациями. Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой не подходит для применения в случаях, когда высок риск того, что предполагаемые патогенные микроорганизмы обладают резистентностью к бета-лактамным препаратам, которая не обусловлена бета-лактамазами, восприимчивыми к ингибированию клавулановой кислотой. Комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой не следует применять для терапии инфекций, вызванных резистентным к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*.

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

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

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

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

Описаны случаи возникновения псевдомембранозного колита при применении 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 препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота рекомендуется периодически оценивать функцию почек, печени и кроветворения.

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

Комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой следует применять с осторожностью

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

у пациентов с признаками нарушения функции печени (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.8).

У пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой совместно с непрямыми (пероральными) антикоагулянтами, в редких случаях сообщалось об увеличении протромбинового времени (повышении МНО). При совместном назначении непрямых (пероральных) антикоагулянтов с комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты необходим контроль соответствующих показателей. Для поддержания необходимого эффекта пероральных антикоагулянтов может потребоваться коррекция их дозы (см. разделы 4.5 и 4.8).

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

У пациентов со сниженным диурезом очень редко возникает кристаллурия (включая острую почечную недостаточность), преимущественно при парентеральной терапии. При 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.

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.

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 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Злоупотребление и лекарственная зависимость

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

Вспомогательные вещества

Флакон 500 мг + 100 мг

Данный препарат содержит калий, менее 1 ммоль (39 мг) во флаконе, то есть, по сути, «не содержит калия».

Данный препарат содержит 1,4 ммоль (31,5 мг) натрия во флаконе. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным поступлением натрия.

Флакон 1000 мг + 200 мг

Данный препарат содержит 1 ммоль (39,2 мг) калия во флаконе. Необходимо учитывать пациентам со сниженной функцией почек и пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления калия.

Данный препарат содержит 2,7 ммоль (62,9 мг) натрия во флаконе. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным поступлением натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает кальциевую секрецию амоксициллина, и поэтому одновременное применение препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота 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 Амоксициллин + Клавулановая кислота и метотрексата может увеличить токсичность метотрексата.

Как и другие антибактериальные препараты, препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота может оказывать влияние на кишечную микрофлору, приводя к снижению всасывания эстрогенов из ЖКТ (желудочно-кишечного тракта) и снижению эффективности комбинированных пероральных контрацептивов.

В литературе описаны редкие случаи увеличения международного нормализованного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

отношения (МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости одновременного применения пероральных антикоагулянтов и препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота, следует тщательно контролировать протромбиновое время или МНО в начале применения и при отмене препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота. 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 Амоксициллин + Клавулановая кислота.

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

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

Лактация

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

находящихся на грудном вскармливании, не наблюдалось. В случае возникновения неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, необходимо прекратить грудное вскармливание.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются: диарея, кандидоз кожи и слизистых оболочек.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, 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).

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 (см. раздел 4.4), эозинофилия, тромбоцитоз, анемия	очень редко
Нарушение со стороны	ангионевротический отек, анафилактические реакции (см. раздел 4.4), синдром, сходный с сывороточной	очень редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

иммунной системы	болезнью, аллергический васкулит	
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
Нарушения со стороны сосудов	тромбофлебит в области инъекции	редко
Желудочно-кишечные нарушения	диарея	часто
	тошнота, рвота, диспепсические расстройства	нечасто
	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)	очень редко
	острый панкреатит	частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*	умеренное повышение активности аспартатаминотранферазы и/или аланинаминотрансферазы (АСТ и/или АЛТ). Данная реакция наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамными антибиотиками, однако клиническая значимость ее неизвестна.	нечасто
	гепатит и холестатическая желтуха. Данные реакции наблюдаются у пациентов, получающих терапию любыми антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспоринами. Повышение активности щелочной фосфатазы и гипербилирубинемия.	очень редко
Нарушения со стороны кожи и	кожная сыпь, зуд, крапивница	нечасто
	полиморфная эритема	редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

подкожных тканей**	синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) (см. раздел 4.4), лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS синдром)	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)	очень редко

*****Нежелательные реакции со стороны печени наблюдались, главным образом, у мужчин и пациентов пожилого возраста и могут быть связаны с длительной терапией.

Перечисленные признаки и симптомы обычно встречаются в процессе или 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 были сообщения о летальных исходах. Почти во всех случаях это были пациенты с серьезной сопутствующей патологией или пациенты, получающие одновременно потенциально гепатотоксические препараты.

**В случае возникновения кожных аллергических реакций лечение препаратом необходимо прекратить.

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.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

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

Телефон: +7 800 550 99 03

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

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 (см. разделы 4.4 и 4.8).

Судороги могут возникать у пациентов с нарушениями функции почек или у пациентов, получавших высокие дозы препарата (см. раздел 4.8). После внутривенного введения больших доз амоксициллина он может выпадать в осадок в мочевых катетерах. Поэтому должна осуществляться регулярная проверка проходимости мочевых катетеров.

Лечение

Симптомы со стороны ЖКТ – симптоматическая терапия, 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. 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 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 препарате Амоксициллин + Клавулановая кислота 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 asteroids

Streptococcus pyogenes[1,2]

Streptococcus agalactiae[1,2]

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

Staphylococcus aureus (чувствительный к метициллину)[1]

Staphylococcus saprophyticus (чувствительный к метициллину)

Коагулазонегативные стафилококки (чувствительные к метициллину)

Грамположительные анаэробы

Clostridium spp.

Peptococcus niger

Peptostreptococcus magnus

Peptostreptococcus micros

Peptostreptococcus spp.

Грамотрицательные аэробы

Bordetella pertussis

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Грамположительные аэробы

Corynebacterium spp.

Enterococcus faecium

Streptococcus pneumoniae[1,2]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 в комбинации не влияют на фармакокинетику друг друга.

Ниже приведены средние значения основных фармакокинетических параметров при внутривенном болюсном введении здоровым добровольцам препарата, содержащего амоксициллин и клавулановую кислоту в дозировке 500 мг + 100 мг и 1000 мг + 200 мг.

Действующие вещества	Средние значения фармакокинетических параметров

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

в составе препарата	Доза (мг)	C_{max} (мкг/мл)	$T_{1/2}$ (часы)	AUC (ч × мг/л)	Выведение с мочой, % 0—6 ч
Амоксициллин	500	32,3	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 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.

В исследованиях на животных не было обнаружено кумуляции компонентов комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой 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 (см. раздел 4.6).

Биотрансформация

10 – 25 % от начальной дозы амоксициллина выводится почками в виде неактивного метаболита (пенициллоевой кислоты). Клавулановая кислота подвергается интенсивному

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

метаболизму с образованием 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 с выдыхаемым воздухом в виде диоксида углерода.

Элиминация

Как и другие пенициллины, амоксициллин выводится, в основном, почками, тогда как клавулановая кислота – посредством как почечного, так и внепочечного механизмов.

Средний период полувыведения комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты составляет около 1 часа, средний общий клиренс составляет приблизительно 25 л/ч у здоровых субъектов.

Примерно 60 – 70 % амоксициллина и 40 – 65 % клавулановой кислоты выводится почками в неизменном виде в первые 6 часов после однократной внутривенной болюсной инъекции комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в дозировке 500 мг + 100 мг или 1000 мг + 200 мг.

Различные исследования показали, что выведение с мочой составляет 50 – 85 % для амоксициллина и 27 – 60 % для клавулановой кислоты в течение 24 часов.

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

Возраст

Период полувыведения амоксициллина аналогичен для детей в возрасте от 3 месяцев до 2 лет, детей старшего возраста и взрослых. Для детей самого младшего возраста (включая новорожденных, родившихся преждевременно) в первую неделю жизни частота применения препарата не должна превышать двух раз в сутки из-за незрелости почечного пути выведения. Поскольку у пациентов пожилого возраста существует более высокая вероятность нарушения функции почек, следует соблюдать осторожность при выборе дозы, может потребоваться контроль функции почек.

Пациенты с нарушением функции почек

Общий сывороточный клиренс комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой снижается пропорционально снижению функции почек. Снижение клиренса лекарственного препарата более выражено для амоксициллина, чем для клавулановой кислоты, поскольку более высокая доля амоксициллина выделяется почками. Поэтому при нарушении функции почек выбранные дозы должны препятствовать чрезмерному накоплению амоксициллина при сохранении адекватных уровней клавулановой кислоты (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени препарат применяют с осторожностью и

регулярно контролируют функцию печени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Препарат 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 Амоксициллин + Клавулановая кислота нельзя смешивать с растворами, содержащими декстрозу, декстран или натрия гидрокарбонат.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

Болюсное введение: после восстановления использовать раствор в течение 20 минут.

Инфузионное введение: приготовленный раствор использовать немедленно.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке или коробке).

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг + 100 мг или 1000 мг + 200 мг амоксициллина и клавулановой кислоты соответственно во флаконы из бесцветного стекла II гидролитического класса. Флакон герметично укупоривают резиновой пробкой из бутилкаучука и обжимают алюминиевым колпачком или комбинированным колпачком из алюминия и пластмассы. На колпачок допускается нанесение логотипа производителя.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

По 10, 50 флаконов помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон).

1 контурную пластиковую упаковку (поддон) с флаконами вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров

По 50 флаконов помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон).

1 контурную пластиковую упаковку (поддон) с флаконами вместе с листком-вкладышем помещают в коробку из картона.

На коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или этикетку самоклеящуюся.

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

Только для однократного использования.

Приготовление раствора

Болюсное введение

Содержимое 1 флакона разводят водой для инъекций. Во время приготовления раствор может приобрести розовую окраску, исчезающую впоследствии. Готовый раствор может иметь окраску от бесцветной до светло-соломенной.

Восстановленный раствор необходимо ввести в течение 20 минут после разведения.

Соотношение препарат / растворитель	
Флакон	Растворитель (мл)
1000 мг + 200 мг	20
500 мг + 100 мг	10

Инфузионное введение

Раствор, приготовленный, как описано выше для болюсного введения, без промедления добавляют к 50 мл (для дозы 500 мг + 100 мг) или к 100 мл (для дозы 1000 мг + 200 мг) одного из следующих инфузионных растворов:

- вода для инъекций;
- раствор натрия хлорида (0,9%);
- раствор натрия лактата;
- раствор Рингера;
- раствор Рингера лактата (раствор Хартмана).

До введения следует убедиться в отсутствии в растворе взвешенных частиц.

Утилизация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.07.2024 № 13613
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, этаж 1, пом. 14А.

Телефон: +7 (909) 906–28–04

Электронная почта: r.farmakonadzor@yandex.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, этаж. 1, пом. 14А.

Телефон: +7 (909) 906–28–04

Электронная почта: r.farmakonadzor@yandex.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001784)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 08.02.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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