ЛП-№(001599)-(РГ-RU) от 23.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Экоклав, 250 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Экоклав, 500 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Экоклав, 875 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: амоксициллин + [клавулановая кислота].

Экоклав, 250 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Экоклав, 500 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Экоклав, 850 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 850 мг амоксициллина (в виде тригидрата) и 125 мг клавулановой кислоты (в виде смеси калия клавуланата и целлюлозы микрокристаллической 1:1).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактитол (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого или почти белого до светло-желтого с коричневатым оттенком цвета, допустимы вкрапления от белого до желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

4.1. Показания к применению

Препарат Экоклав показан для лечения бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой микроорганизмами:

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

• Инфекции нижних дыхательных путей, например, обострение хронического бронхита, долевая пневмония и бронхопневмония, обычно вызываемые *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae** и *Moraxella catarrhalis**.

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

• Инфекции кожи и мягких тканей, обычно вызываемые *Staphylococcus aureus**, *Streptococcus pyogenes* и видами рода *Bacteroides**.

• Инфекции костей и суставов, например, остеомиелит, обычно вызываемый *Staphylococcus aureus**; в этом случае может потребоваться более длительная терапия.

• Одонтогенные инфекции, например, периодонтит, одонтогенный верхнечелюстной синусит, тяжелые дентальные абсцессы с распространяющимся целлюлитом.

• Другие смешанные инфекции (например, септический аборт, послеродовой сепсис, интраабдоминальный сепсис) в рамках ступенчатой терапии.

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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Минимальный курс антибактериальной терапии составляет 5 дней.

Лечение не должно продолжаться более 14 дней без пересмотра клинической ситуации.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Необходимо учитывать, что 2 таблетки препарата Экоклав в дозировке 250 мг + 125 мг не эквивалентны 1 таблетке препарата Экоклав в дозировке 500 мг + 125 мг.

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

При инфекциях легкой и средней степени тяжести – по 1 таблетке 250 мг + 125 мг 3 раза в сутки или по 1 таблетке 500 мг + 125 мг 2 раза в сутки.

При инфекциях тяжелой степени (включающих хронические и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, хронические и рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей) – по 1 таблетке 500 мг + 125 мг 3 раза в сутки или по 1 таблетке 875 мг + 125 мг 2 раза в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина и значении клиренса креатинина.

Клиренс креатинина	Режим дозирования препарата Экоклав
> 30 мл/мин	Коррекция режима дозирования не требуется.
10-30 мл/мин	1 таблетка 250 мг + 125 мг 2 раза в сутки (при легком и среднетяжелом течении инфекции) или 1 таблетка 500 мг + 125 мг 2 раза в сутки (при среднем и тяжелом течении инфекции).
< 10 мл/мин	1 таблетка 250 мг + 125 мг 1 раз в сутки (при легком и среднетяжелом течении инфекции) или 1 таблетка 500 мг + 125 мг 1 раз в сутки (при среднем и тяжелом течении инфекции).

Пациенты с нарушением функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Лечение проводят с осторожностью; регулярно осуществляют мониторинг функции печени.

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

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина. По 1 таблетке 500 мг + 125 мг или по 2 таблетки 250 мг + 125 мг в один прием каждые 24 ч. Во время сеанса диализа дополнительно 1 доза (1 таблетка 500 мг + 125 мг или 2 таблетки 250 мг+ 125 мг) и еще 1 доза в конце сеанса диализа (для компенсации снижения сывороточных концентраций амоксициллина и клавулановой кислоты).

Дети

Дети младше 12 лет или с массой тела менее 40 кг

Рекомендуется использовать другие лекарственные формы комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

Способ применения

Для приема внутрь.

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

4.3. Противопоказания

• Гиперчувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;

• врожденная непереносимость фруктозы, непереносимость галактозы, галактоземия, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

• тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) на другие бета-лактамные антибиотики (например, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) в анамнезе;

• предшествующие эпизоды желтухи или нарушение функции печени при применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в анамнезе;

• детский возраст до 12 лет или масса тела менее 40 кг;

• нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (для дозировки 875+125 мг).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Экоклав 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 Экоклав® 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*.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

В случае подозрения на инфекционный мононуклеоз препарат Экоклав 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. Данная реакция требует прекращения лечения препаратом Экоклав 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 Экоклав 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 препаратом Экоклав рекомендуется периодически оценивать функцию почек, печени и кроветворения.

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

Комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой следует применять с осторожностью у пациентов с признаками нарушения функции печени (см. раздел 4.8.).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 применении высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для уменьшения вероятности образования кристаллов амоксициллина (см. раздел 4.9.). У пациентов с катетеризированным мочевым пузырем необходимо регулярно проверять проходимость катетера, поскольку согласно полученным данным амоксициллин оседает в катетерах мочевого пузыря преимущественно при внутривенном введении высоких доз.

Прием препарата Экоклав 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 препарата Экоклав.

Вспомогательные вещества

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Препарат Экоклав содержит лактитол (лактит Е966), поэтому препарат не следует применять у пациентов с врожденной непереносимостью фруктозы, непереносимостью галактозы, галактоземией или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение препарата Экоклав и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает почечную канальцевую секрецию амоксициллина, поэтому одновременное применение препарата Экоклав 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. Отсутствуют данные об одновременном применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой и аллопуринола.

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

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

В литературе описаны редкие случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости одновременного применения пероральных антикоагулянтов и препарата Экоклав следует тщательно контролировать протромбиновое время или МНО в начале применения и при отмене препарата Экоклав.

Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

У пациентов, получающих микофенолата мофетил после начала перорального приема комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, наблюдалось снижение концентрации активного метаболита - микофеноловой кислоты до приема очередной дозы приблизительно на 50 %. Изменения данной концентрации не могут точно отражать общие изменения экспозиции микофеноловой кислоты. Коррекция дозы микофенолата мофетила обычно не требуется при отсутствии клинических признаков

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 Экоклав.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В исследованиях репродуктивной функции у животных пероральное и парентеральное применение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой не вызывало тератогенных эффектов.

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

Лактация

Препарат Экоклав 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 нежелательных реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости.

Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10000 и < 1/1000), *очень редко* (< 1/10000, включая отдельные случаи), *частота неизвестна* (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Частота встречаемости нежелательных реакций.

Инфекции и инвазии

Часто: кандидоз кожи и слизистых оболочек.

Частота неизвестна: избыточный рост нечувствительных микроорганизмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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

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

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: ангионевротический отек, анафилактические реакции, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головокружение, головная боль.

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

Нарушения со стороны сердца

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

Желудочно-кишечные нарушения

Взрослые

Очень часто: диарея.

Часто: тошнота, рвота.

Дети

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Часто: диарея, тошнота, рвота.

Все группы пациентов

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

Нечасто: нарушение пищеварения.

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

Частота неизвестна: острый панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы (АСТ и/или АЛТ).

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

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

Нежелательные реакции со стороны печени наблюдались, главным образом, у мужчин и пациентов пожилого возраста и могут быть связаны с длительной терапией. Данные нежелательные реакции очень редко наблюдаются у детей.

Перечисленные признаки и симптомы обычно встречаются в процессе или сразу по окончании терапии, однако в отдельных случаях могут не проявляться в течение нескольких недель после завершения 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 гепатотоксичные препараты.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, зуд, крапивница.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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).

Частота неизвестна: IgA-зависимый линейный дерматоз.

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Могут наблюдаться симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и нарушения водно-электролитного баланса.

Наблюдалась амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводившая к развитию почечной недостаточности.

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

Лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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, поэтому спектр активности амоксициллина не распространяется на микроорганизмы, продуцирующие эти ферменты.

Клавулановая кислота – это бета-лактам, структурно родственный пенициллинам, который 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Фармакодинамические эффекты

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

Бактерии, обычно чувствительные к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

Грамположительные аэробы

Bacillus anthracis, Enterococcus faecalis, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Streptococcus pyogenes[1,2], *Streptococcus agalactiae*[1,2], *Streptococcus spp.* (другие бета-гемолитические стрептококки)[1,2], *Staphylococcus aureus* (чувствительный к метициллину)[1], *Staphylococcus saprophyticus* (чувствительный к метициллину), коагулазонегативные стафилококки (чувствительные к метициллину).

Грамположительные анаэробы

Clostridium spp., Peptococcus niger, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus spp.

Грамотрицательные аэробы

Bordetella pertussis, Haemophilus influenzae[1], *Helicobacter pylori, Moraxella catarrhalis*[1], *Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella multocida, Vibrio cholerae.*

Грамотрицательные анаэробы

Bacteroides fragilis, Bacteroides spp., Capnocytophaga spp., Eikenella corrodens, Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium spp., Porphyromonas spp., Prevotella spp.

Прочие

Borrelia burgdorferi, Leptospira icterohaemorrhagiae, Treponema pallidum.

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

Грамотрицательные аэробы

Escherichia coli[1], *Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae*[1], *Klebsiella spp., Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus spp., Salmonella spp., Shigella spp.*

Грамположительные аэробы

Corynebacterium spp., Enterococcus faecium, Streptococcus pneumoniae[1,2], стрептококки группы *Viridans.*

Бактерии, обладающие природной устойчивостью к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter spp., Citrobacter freundii, Enterobacter spp., Hafnia alvei, Legionella pneumophila, Morganella morganii, Providencia spp., Pseudomonas spp., Serratia spp., Stenotrophomonas maltophilia, Yersinia enterocolitica.

Прочие

Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia spp., Coxiella burnetii, Mycoplasma spp.

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Оба действующих вещества препарата Экоклав, амоксициллин и клавулановая кислота, быстро и хорошо всасываются при приеме внутрь. Абсорбция действующих веществ препарата Экоклав оптимальна в случае приема препарата в начале приема пищи.

Ниже приведены данные фармакокинетических параметров амоксициллина и клавулановой кислоты, полученные в отдельных клинических исследованиях, в которых здоровые добровольцы натощак принимали:

- 1 таблетку комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, 250 мг + 125 мг (375 мг);
- 2 таблетки комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, 250 мг + 125 мг (375 мг);
- 1 таблетку комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, 500 мг + 125 мг (625 мг);
- 2 таблетки комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, 875 мг + 125 мг (1000 мг);
- 500 мг амоксициллина;
- 125 мг клавулановой кислоты.

Средние значения фармакокинетических параметров

Препараты	Доза (мг)	C_{max} (мг/л)	T_{max} (ч)	AUC (мг × ч/л)	$T_{1/2}$ (ч)
Амоксициллин					
250 мг + 125 мг (амоксициллин +	250	3,7	1,1	10,9	1,0

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

клавулановая кислота)					
250 мг + 125 мг (амоксициллин + клавулановая кислота), 2 таблетки	500	5,8	1,5	20,9	1,3
500 мг + 125 мг (амоксициллин + клавулановая кислота)	500	6,5	1,5	23,2	1,3
875 мг + 125 мг (амоксициллин + клавулановая кислота)	1750	11,64 ±2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ±12,31	1,19 ±0,21
Амоксициллин, 500 мг	500	6,5	1,3	19,5	1,1
Клавулановая кислота					
250 мг + 125 мг (амоксициллин + клавулановая кислота)	125	2,2	1,2	6,2	1,2
250 мг + 125 мг (амоксициллин + клавулановая кислота), 2 таблетки	250	4,1	1,3	11,8	1,0
Клавулановая кислота, 125 мг	125	3,4	0,9	7,8	0,7
500 мг + 125 мг (амоксициллин + клавулановая кислота)	125	2,8	1,3	7,3	0,8
875 мг + 125 мг (амоксициллин + клавулановая кислота)	250	2,18 ±0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ±3,04	0,96 ±0,12

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 комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой 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 комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой 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.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Исследования репродуктивной функции у животных показали, что амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер (см. раздел 4.6.).

Биотрансформация

Амоксициллин частично выводится почками в виде неактивной пенициллоевой кислоты в количестве, эквивалентном 10-25 % от первоначальной дозы. Клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму у человека до 2,5-дигидро-4-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-lH-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 комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг + 125 мг или 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

Ядро таблетки

лактитол

гипролоза

кросповидон

стеариновая кислота

тальк

магния стеарат

целлюлоза микрокристаллическая

Пленочная оболочка

гипромеллоза

титана диоксид

этилцеллюлоза

тальк

триэтилцитрат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Экоклав, 250 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 5 или 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой многослойной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14 или 15 таблеток во флакон из полиэтилена с крышкой с контролем первого вскрытия с влагопоглощающей вставкой или банку полимерную из полиэтилена с крышкой с контролем первого вскрытия с влагопоглощающей вставкой.

На флакон или банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки или 1 флакон или 1 банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары или другого аналогичного качества.

Экоклав, 500 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 5 или 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой многослойной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14 или 15 таблеток во флакон из полиэтилена с крышкой с контролем первого вскрытия с влагопоглощающей вставкой или банку полимерную из полиэтилена с крышкой с контролем первого вскрытия с влагопоглощающей вставкой.

На флакон или банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки или 1 флакон или 1 банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары или другого аналогичного качества.

Экоклав, 850 мг + 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 5 или 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой многослойной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14 таблеток во флакон из полиэтилена с крышкой с контролем первого вскрытия с влагопоглощающей вставкой или банку полимерную из полиэтилена с крышкой с контролем первого вскрытия с влагопоглощающей вставкой.

На флакон или банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 19.07.2024 № 14832
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки или 1 флакон или 1 банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары или другого аналогичного качества.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АББА РУС»

121614, г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, корп. 9.

Тел./факс: +7 (495) 956-75-54

info@avva-rus.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «АББА РУС»

121614 г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, корп. 9.

Тел./факс: +7 (495) 956-75-54

drug.safety@avva-rus.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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