ЛП-№(001335)-(РГ-RU) от 11.04.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Экоклав, 125 мг + 31,25 мг/5 мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

Экоклав, 250 мг + 62,5 мг/5 мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амоксициллин + [клавулановая кислота].

Экоклав, 125 мг + 31,25 мг/5 мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Каждые 5 мл восстановленной суспензии содержат 125 мг амоксициллина (в виде амоксициллина тригидрата) и 31,25 мг клавулановой кислоты (в виде смеси калия клавуланата и кремния диоксида 1:1).

Экоклав, 250 мг + 62,5 мг/5 мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Каждые 5 мл восстановленной суспензии содержат 250 мг амоксициллина (в виде амоксициллина тригидрата) и 62,5 мг клавулановой кислоты (в виде смеси калия клавуланата и кремния диоксида 1:1).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

Порошок от белого до светло-желтого цвета со слабым фруктовым запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

• 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.

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

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

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. Доза выражается относительно содержания амоксициллина и клавулановой кислоты в комбинации, за исключением случаев, когда для каждого компонента дозы указываются отдельно.

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

Минимальный курс антибактериальной терапии составляет 5 дней.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

При необходимости возможно проведение ступенчатой терапии (парентеральное введение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в лекарственной форме порошок для приготовления раствора для внутривенного введения с последующим переходом на препарат Экоклав в лекарственных формах для перорального применения).

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

Рекомендуется использовать другие лекарственные формы препарата Экоклав или суспензию с соотношением амоксициллина к клавулановой кислоте 7:1 (400 мг + 57 мг в 5 мл).

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

Расчет дозы производят в зависимости от возраста и массы тела, указывают в мг/кг массы тела в сутки, либо в мл суспензии. Суточную дозу делят на 3 приема каждые 8 часов. Рекомендуемый режим дозирования и кратность приема представлены в таблице ниже.

Таблица режима дозирования препарата Экоклав (расчет дозы произведен по амоксициллину).

	Суспензия 4:1 (125 мг + 31,25 мг в 5 мл или 250 мг + 62,5 мг в 5 мл) в 3 приема каждые 8 часов
Низкие дозы	20 мг/кг/сут
Высокие дозы	40 мг/кг/сут

Низкие дозы препарата Экоклав рекомендованы для лечения инфекций кожи и мягких тканей, а также рецидивирующего тонзиллита.

Высокие дозы препарата Экоклав рекомендованы для лечения таких заболеваний, как средний отит, синусит, инфекции нижних дыхательных путей и мочевыводящих путей, инфекций костей и суставов.

Отсутствуют клинические данные о применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в дозе более 40 мг + 10 мг/кг/сутки в 3 приема (суспензия 4:1) у детей младше 2 лет.

Дети от рождения до 3 месяцев

Вследствие незрелости выделительной функции почек, рекомендуемая доза препарата Экоклав (расчет по амоксициллину) составляет 30 мг/кг/сут в 2 приема в виде суспензии 4:1.

Дети, родившиеся преждевременно

Отсутствуют рекомендации относительно режима дозирования для данной группы пациентов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция режима дозирования не требуется, применяется режим дозирования для взрослых пациентов. Пациентам пожилого возраста с нарушением функции почек назначаются соответствующие дозы для взрослых пациентов с нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Клиренс креатинина	Режим дозирования препарата Экоклав суспензия 4:1 (125 мг + 31,25 мг в 5 мл или 250 мг + 62,5 мг в 5 мл)
> 30 мл/мин	Коррекция режима дозирования не требуется
10–30 мл/мин	15 мг + 3,75 мг/кг 2 раза в сутки максимальная суточная доза 500 мг + 125 мг 2 раза в сутки
< 10 мл/мин	15 мг + 3,75 мг/кг 1 раз в сутки максимальная суточная доза 500 мг + 125 мг 1 раз в сутки

В большинстве случаев, по возможности, следует отдавать предпочтение парентеральной терапии.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Рекомендуемый режим дозирования: 15 мг + 3,75 мг/кг 1 раз в сутки.

Перед сеансом гемодиализа следует ввести одну дополнительную дозу 15 мг + 3,75 мг/кг. Для восстановления концентраций активных компонентов препарата Экоклав в крови вторую дополнительную дозу 15 мг + 3,75 мг/кг следует ввести после сеанса гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Лечение проводят с осторожностью, регулярно осуществляют мониторинг функции печени. Недостаточно данных для рекомендации режима дозирования у таких пациентов.

Способ применения

Для приема внутрь.

Для снижения потенциально возможных нарушений со стороны ЖКТ и для оптимизации всасывания препарат следует принимать в начале приема пищи.

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

4.3. Противопоказания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

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

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

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

• фенилкетонурия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

альтернативную терапию. При серьезных анафилактических реакциях следует незамедлительно ввести пациенту эпинефрин. Могут потребоваться также оксигенотерапия, внутривенное введение глюкокортикостероидов и обеспечение проходимости дыхательных путей, включающее интубацию.

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

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 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.

В целом, препарат Экоклав переносится хорошо и обладает свойственной всем пенициллинам низкой токсичностью. Во время длительной терапии препаратом Экоклав рекомендуется периодически оценивать функцию почек, печени и системы кроветворения.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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.

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.

У пациентов с нарушением функции почек дозу препарата Экоклав следует снижать соответственно степени нарушения (см. раздел 4.2 – *Пациенты с нарушением функции почек*).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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.

Клавулановая кислота может вызывать неспецифическое связывание иммуноглобулинов класса G и альбумина с мембранами эритроцитов, что приводит к ложноположительным результатам пробы Кумбса.

Уход за полостью рта помогает предотвратить изменение окраски зубов, ассоциированное с приемом препарата, поскольку для этого достаточно чистить зубы.

Злоупотребление и лекарственная зависимость

Не наблюдалось лекарственной зависимости, привыкания и реакций эйфории, связанных с употреблением препарата Экоклав.

Вспомогательные вещества

Препарат Экоклав содержит аспартам, который является источником фенилаланина, поэтому препарат не следует применять у пациентов с фенилкетонурией.

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

Препарат Экоклав содержит натрия бензоат, который повышает риск развития желтухи у новорожденных.

4.5. Взаимодействия 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 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 введение 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. Как и все лекарственные препараты, Экоклав не рекомендуется применять во время

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 полости рта, 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 Экоклав может вызывать головокружение, необходимо предупредить пациентов о мерах предосторожности при управлении транспортным средством или работе с движущимися механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

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 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: обратимая лейкопения (включая нейтропению), 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

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) (см. раздел 4.4), черный «волосатый» язык, гастрит, стоматит, изменение окраски поверхностного слоя зубной эмали у детей, синдром лекарственного энтероколита (DIES) (см. раздел 4.4).

Частота неизвестна: острый панкреатит.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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.

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.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

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

<u>Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях</u>

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза –

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

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 желудочно-кишечного тракта и нарушения водно-электролитного баланса.

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

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

Лечение

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

Результаты проспективного исследования с участием 51 ребенка в токсикологическом центре показали, что передозировка амоксициллина в дозе менее 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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 ферментов – бета-лактамаз, обычно обнаруживаемых у микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспоринам. Клавулановая кислота обладает высокой эффективностью в отношении плазмидных бета-лактамаз, которые чаще всего обуславливают резистентность бактерий. Двумя основными механизмами резистентности к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой являются:

1. Инактивация бактериальными бета-лактамазами, которые сами не ингибируются клавулановой кислотой, включая различные аминокислотные последовательности, относящиеся к классам B, C и D по классификации Ambler.

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

Присутствие клавулановой кислоты в 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

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

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 микроорганизма к амоксициллину позволяет предполагать аналогичную чувствительность к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Оба действующих вещества препарата Экоклав, амоксициллин и клавулановая кислота, быстро и полностью всасываются при приеме внутрь. Всасывание действующих веществ препарата Экоклав оптимально в случае приема препарата в начале приема пищи.

Ниже приведены значения фармакокинетических параметров амоксициллина и клавулановой кислоты, полученные в двух клинических исследованиях, в которых здоровые добровольцы в возрасте 2–12 лет натощак принимали комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 125 мг + 31,25 мг в 5 мл (156,25 мг) в дозе 40 мг + 10 мг/кг три раза в сутки.

Средние значения фармакокинетических параметров

Доза (мг/кг)	C_{max} (мг/мл)	T_{max} (часы)	AUC (мг х ч/л)	$T_{1/2}$ (часы)
Амоксициллин				
40	73±1,7	2,1 (1,2–3,0)	18,6±2,6	1,0±0,33
Клавулановая кислота				
10	2,7±1,6	1,6 (1,0–2,0)	5,5±3,1	0,94±0,05

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 плазмы крови связывается около 25 % общего количества клавулановой кислоты и 18 % амоксициллина в плазме крови.

В исследованиях на животных не было обнаружено накопление компонентов комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в каком-либо органе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, может быть обнаружен в грудном молоке. Также в грудном молоке могут быть обнаружены следовые количества клавуланата калия. За исключением риска развития сенсибилизации, диареи или кандидоза слизистой оболочки полости рта, связанных с выделением амоксициллина и клавуланата калия в грудное молоко, неизвестны никакие другие негативные воздействия на детей, находящихся на грудном вскармливании.

Исследования репродуктивной функции у животных показали, что амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер, однако не были выявлены признаки негативного воздействия на плод. Исследования репродуктивной функции у животных не выявили признаков нарушения фертильности.

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 углекислого газа 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 приема 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

лактитол

ароматизатор клубничный

кросповидон

тальк

камедь ксантановая

натрия цитрата дигидрат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

аспартам

лимонная кислота

натрия бензоат

маннитол (маннит)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Готовая суспензия – 7 дней.

Готовую суспензию хранят при температуре от 2 °С до 8 °С в плотно закрытом флаконе.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения суспензии после приготовления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 25 г во флакон из темного стекла с меткой и крышкой пластмассовой с уплотнительной вставкой из силикагеля.

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Каждый флакон вместе с двусторонней мерной ложкой объемом 2,5 мл с одной стороны и 5 мл с другой стороны и инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

Способ приготовления суспензии

Суспензию готовят непосредственно перед первым применением.

Во флакон с порошком следует добавить приблизительно 60 мл кипяченой воды, охлажденной до комнатной температуры, далее закрыть флакон крышкой и встряхивать до полного разведения порошка, дать флакону постоять в течение 5 минут для обеспечения полного разведения. Затем добавить воду до метки на флаконе и снова встряхнуть флакон. В целом для приготовления суспензии требуется около 92 мл воды.

Флакон следует хорошо встряхивать перед каждым использованием. Для точного дозирования препарата следует использовать дозировочную двустороннюю ложку,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.10.2024 № 21815
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

которую необходимо хорошо промывать водой после каждого применения. После разведения суспензию следует хранить не более 7 дней в холодильнике, но не замораживать.

Для детей младше 2-х лет отмеренную разовую дозу суспензии препарата Экоклав можно вдвое развести водой.

После растворения в воде образуется суспензия от почти белого до желтого с коричневатым оттенком цвета с фруктовым запахом.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АВВА 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 «АВВА 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

ЛП-№(001335)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

25.10.2022 г.

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/.