ЛП-№(005755)-(РГ-RU) от 14.06.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ДОСТОВЕРНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амоксиклав, 600 мг + 42,9 мг/5 мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: амоксициллин + [клавулановая кислота].

Каждые 5 мл суспензии содержат 600 мг амоксициллина (в виде амоксициллина тригидрата) и 42,9 мг клавулановой кислоты (в виде калия клавуланата).

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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Амоксиклав показан для кратковременного лечения (не более 14 дней без пересмотра клинической ситуации) у детей бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой микроорганизмами:

- Инфекции верхних дыхательных путей (включая инфекции ЛОР-органов), например:
  - острый средний отит, персистирующий отит и рецидивирующий отит, обычно вызванный *Streptococcus pneumoniae*[1], *Haemophilus influenzae*[2] и *Moraxella catarrhalis*[2];
  - тонзиллофарингит и синусит, обычно вызываемые *Streptococcus pneumoniae*[1], *Haemophilus influenzae*[2], *Moraxella catarrhalis*[2] и *Streptococcus pyogenes.*
- Инфекции нижних дыхательных путей, например, долевая пневмония и бронхопневмония, обычно вызываемые *Streptococcus pneumoniae*[1], *Haemophilus influenzae*[2] и *Moraxella catarrhalis*[2].

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- Инфекции кожи и мягких тканей, обычно вызываемые *Streptococcus aureus*[2] и *Streptococcus pyogenes.*

[1] – Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) пенициллина ≤ 4 мкг/мл**.**

[2] – Отдельные представители указанных микроорганизмов продуцируют бета-лактамазу, что делает их нечувствительными к монотерапии амоксициллином.

Инфекции, вызванные чувствительными к амоксициллину микроорганизмами, можно лечить препаратом Амоксиклав, поскольку амоксициллин является одним из его действующих веществ. Препарат Амоксиклав 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. Имеющиеся данные по чувствительности необходимо использовать при назначении препарата. 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 и степени тяжести инфекции. Для облегчения правильного дозирования в каждую упаковку вложен мерный шприц.

Данный препарат содержит амоксициллин и клавулановую кислоту в соотношении 14 : 1 (600 мг амоксициллина и 42,9 мг клавулановой кислоты в 5 мл суспензии). Другие препараты в форме суспензий могут содержать амоксициллин и клавулановую кислоту в соотношениях 4 : 1 или 7 : 1, поэтому данный Амоксиклав и препараты дозировками 125 мг + 31,25 мг/5 мл, 200 мг + 28,5 мг/5 мл, 250 мг + 62,5 мг/5 мл, 400 мг + 57 мг/5 мл *не являются взаимозаменяемыми*.

Продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. Лечение не следует продолжать более 14 дней без пересмотра клинической ситуации.

При необходимости возможно проведение ступенчатой терапии: сначала внутривенное введение препарата Амоксиклав в лекарственной форме порошок для приготовления

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

раствора для внутривенного введения, затем переход на препарат Амоксиклав в лекарственных формах для приема внутрь.

Детям от 3 месяцев и старше рекомендуемая суточная доза препарата Амоксиклав составляет 90 мг амоксициллина и 6,4 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела в сутки, разделенная на два приема через каждые 12 часов, в течение 10 суток.

Для пациентов с массой тела более 40 кг рекомендуется применение других форм препарата Амоксиклав в более высоких дозировках.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с клиренсом креатинина более 30 мл/мин коррекция дозы препарата не требуется. Пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин прием препарата противопоказан.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени при приеме препарата Амоксиклав следует соблюдать осторожность. Необходимо проводить регулярный контроль функции печени.

Способ применения

Внутрь.

С целью минимизации потенциально возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и оптимизации всасывания препарат рекомендуется принимать в начале приема пищи.

Суспензия готовится непосредственно перед первым применением.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, или к другим 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;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- предшествующие эпизоды желтухи или нарушение функции печени при применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в анамнезе;
- детский возраст до 3 месяцев;
- нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Амоксиклав 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 Амоксиклав и начать соответствующую альтернативную терапию. При серьезных реакциях гиперчувствительности следует незамедлительно ввести эпинефрин. Могут потребоваться также оксигенотерапия, внутривенное введение глюкокортикостероидов и обеспечение проходимости дыхательных путей, включающее интубацию.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(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*.

Не рекомендуется назначение препарата Амоксиклав при подозрении на инфекционный мононуклеоз, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызывать кореподобную кожную сыпь, что затрудняет диагностику заболевания.

В случае возникновения кожных аллергических реакций лечение препаратом Амоксиклав необходимо прекратить. Возникновение генерализованной эритемы с лихорадкой, сопровождающейся пустулами, в начале лечения может быть симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза. Данная реакция требует прекращения лечения препаратом Амоксиклав и является противопоказанием для его применения в дальнейшем при любых ситуациях.

Длительное лечение препаратом Амоксиклав иногда приводит к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

В целом, препарат Амоксиклав переносится хорошо и обладает свойственной всем пенициллинам низкой токсичностью. Во время длительной терапии препаратом Амоксиклав рекомендуется периодически оценивать функцию почек, печени и 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 у пациентов с диареей во время или после применения антибиотиков. Если диарея длительная или она 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с признаками нарушения функции печени (см. раздел 4.8.).

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 «Передозировка»). У пациентов с катетеризованным 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 Амоксиклав 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.

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

Клавулановая кислота может вызывать неспецифическое связывание иммуноглобулина 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 Амоксиклав.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение амоксициллина и *пробенецида* не рекомендуется. Пробенецид снижает канальцевую секрецию амоксициллина, поэтому одновременное применение может приводить к повышению концентрации амоксициллина в крови (пробенецид не влияет на клавулановую кислоту, так как она выводится в основном путем клубочковой фильтрации).

Прием *аллопуринола* во время лечения амоксициллином может повышать риск возникновения кожных аллергических реакций.

Пенициллины могут замедлять выведение из организма *метотрексата* за счет ингибирования канальцевой секреции, поэтому одновременное применение препарата Амоксиклав и метотрексата может повышать токсичность метотрексата.

Как и другие антибактериальные препараты, препарат Амоксиклав может оказывать влияние на кишечную микрофлору, приводя к снижению всасывания эстрогенов из желудочно-кишечного тракта и, следовательно, снижению эффективности *комбинированных пероральных контрацептивов*. При одновременном применении эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов и амоксициллина следует по возможности использовать другие дополнительные методы контрацепции.

В литературе описаны редкие случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при совместном применении *аценокумарола* или *варфарина* и амоксициллина. При необходимости одновременного применения с антикоагулянтами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

следует контролировать протромбиновое время или МНО при назначении или отмене препарата, может потребоваться коррекция дозы антикоагулянтов.

У пациентов, получавших *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 %. Изменение данной концентрации не может точно отражать общее изменение экспозиции микофеноловой кислоты. Поэтому обычно не требуется коррекции дозы микофенолата мофетила при отсутствии клинических признаков реакций со стороны графта. Тем не менее следует осуществлять тщательный клинический мониторинг во время совместного применения и в течение короткого времени после антибиотикотерапии.

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. Как и все лекарственные препараты Амоксиклав не рекомендуется применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Препарат Амоксиклав можно применять во время грудного вскармливания, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. За исключением возможности развития сенсибилизации, диареи или кандидоза слизистых оболочек полости рта, связанных с проникновением в грудное молоко следовых количеств действующих веществ препарата Амоксиклав, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Нет данных об отрицательном влиянии препарата Амоксиклав на способность к управлению автомобилем или работу с механизмами. Однако из-за возможности развития побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, таких как головокружение, головная боль, судороги, во время лечения следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и занятием другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

часто: кандидоз кожи и слизистых оболочек;

частота неизвестна: рост резистентности микроорганизмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

редко: обратимая лейкопения (включая нейтропению), обратимая тромбоцитопения;

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

Нарушения со стороны иммунной системы

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

Нарушения со стороны нервной системы

нечасто: головокружение, головная боль;

очень редко: обратимая гиперактивность, судороги (судороги могут наблюдаться у пациентов с нарушениями функции почек, а также у пациентов, получающих высокие дозы препарата, см. раздел 4.9.), бессонница, возбуждение, тревога, изменение поведения, асептический менингит.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны сердца

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

Желудочно-кишечные нарушения

часто: диарея, тошнота, рвота;

Тошнота чаще наблюдается при приеме внутрь высоких доз. Если после начала приема препарата наблюдаются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, они могут быть устранены, если принимать Амоксиклав в начале приема пищи.

нечасто: нарушение пищеварения;

очень редко: псевдомембранозный колит, индуцированный приемом антибиотиков (включая псевдомембранозный и геморрагический колит, см. раздел 4.4.), черный «волосатый» язык, синдром лекарственного энтероколита (DIES) (см. раздел 4.4.).

У детей очень редко отмечалось изменение окраски поверхностного слоя зубной эмали. Уход за полостью рта помогает предотвратить изменение окраски зубной эмали.

частота неизвестна: острый панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

нечасто: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) (данное явление наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамными антибиотиками, однако его клиническая значимость неизвестна);

очень редко: гепатит, холестатическая желтуха (при сопутствующей терапии другими пенициллинами и цефалоспоринами), повышение активности щелочной фосфатазы и увеличение концентрации билирубина в плазме крови.

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

Перечисленные признаки и симптомы обычно появляются во время или сразу после окончания лечения, однако в отдельных случаях они могут проявиться через несколько недель после окончания лечения. Нежелательные явления, как правило, обратимы. Они могут быть тяжелыми, в исключительно редких случаях сообщалось о летальных исходах – почти во всех случаях у пациентов с серьезной сопутствующей патологией либо при одновременном применении потенциально гепатотоксичных препаратов.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

нечасто: кожная сыпь, зуд, крапивница;

редко: мультиформная эритема;

очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная сыпь 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.

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки включают расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в области живота, диарея, рвота) и нарушения водно-электролитного баланса. Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводившая к развитию почечной недостаточности (см. раздел 4.4.). Возможно развитие судорог у пациентов с почечной недостаточностью или при приеме высоких доз препарата.

Лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При передозировке пациент должен находиться под наблюдением врача, лечение симптоматическое. Амоксициллин и клавулановая кислота выводятся при помощи гемодиализа.

Результаты проспективного исследования с участием 51 ребенка показали, что введение амоксициллина в дозе менее 250 мг/кг не приводило к значимым клиническим симптомам и не требовало 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, которые продуцируют этот фермент.

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

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

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

Бактерии, которые обычно чувствительны к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Грамположительные аэробы: *Bacillus anthracis, Enterococcus faecalis, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Streptococcus pneumoniae*[1,2], *Streptococcus pyogenes*[1,2], *Streptococcus agalacticae*[1,2], другие бета-гемолитические стрептококки[1,2], стрептококки группы *Viridans, Staphylococcus aureus* (чувствительный к метициллину)[1], *Staphylococcus saprophyticus* (чувствительный к метициллину), коагулазонегативные стафилококки (чувствительные к метициллину).

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

Грамположительные анаэробы: виды рода *Clostridium, Peptococcus niger, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus micros,* другие виды рода *Peptostreptococcus.*

Грамотрицательные анаэробы: *Bacteroides fragilis,* другие виды рода *Bacteroides,* виды рода *Capnocytophaga, Eikenella corrodens, Fusobacterium nucleatum,* другие виды рода *Fusobacterium,* виды рода *Porphyromonas,* виды рода *Prevotella.*

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,* другие виды рода *Klebsiella, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris,* другие виды рода *Proteus,* виды рода *Salmonella,* виды рода *Shigella*.

Грамположительные аэробы: виды рода *Corynebacterium, Enterococcus faecium.*

Бактерии, обладающие природной устойчивостью к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

Грамотрицательные аэробы: виды рода *Acinetobacter, Citrobacter freundii,* виды рода *Enterobacter, Hafnia alvei, Legionella pneumophila, Morganella morganii,* виды рода *Providencia,* виды рода *Pseudomonas,* виды рода *Serratia, Stenotrophomonas maltophilia, Yersinia enterocolitica.*

Прочие: *Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci,* другие виды рода *Chlamydia, Coxiella burnetii,* виды рода *Mycoplasma.*

[1] для 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Действующие вещества препарата быстро и полностью абсорбируются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после приема внутрь. Всасывание действующих веществ оптимально в случае применения препарата вместе с пищей. Биодоступность амоксициллина и клавулановой кислоты при приеме внутрь составляет около 70 %.

Ниже приведены фармакокинетические параметры амоксициллина и клавулановой кислоты, полученные в клинических исследованиях у детей в возрасте от 2 до 12 лет при приеме препарата в дозе 45 мг/кг амоксициллина каждые 12 ч.

Средние (± SD) фармакокинетические показатели					
Действующие вещества	Доза (мг/кг)	C_{max} (мг/л)	T_{max} (ч)	$AUC_{(0–24\ ч)}$ (мг*ч/л)	$T_{1/2}$ (ч)
Соотношение амоксициллина и клавулановой кислоты 14 : 1					
Амоксициллин	45	15,7 ± 7,7	2,0 (1,0–4,0)	59,8 ± 20,0	1,4 ± 0,35
Клавулановая кислота	3,2	1,7 ± 0,9	1,1 (1,0–4,0)	4,0 ± 1,9	1,1 ± 0,29

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови;
T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме крови;
AUC – площадь под кривой «концентрация-время»;
$T_{1/2}$ – период полувыведения.

Распределение

Как и при внутривенном введении комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты, терапевтические концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты при приеме внутрь 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 не проникают через гематоэнцефалический барьер при невоспаленных мозговых оболочках.

Объем распределения составляет приблизительно 0,3–0,4 л/кг для амоксициллина и приблизительно 0,2 л/кг для клавулановой кислоты.

Амоксициллин и клавулановая кислота обладают слабой степенью связывания с белками плазмы крови. Проведенные исследования показали, что с белками плазмы крови

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

связывается около 25 % общего количества клавулановой кислоты и 18 % амоксициллина.

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

Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке могут быть обнаружены также следовые количества клавулановой кислоты. За исключением возможности развития сенсибилизации, диареи и кандидоза слизистых оболочек полости рта, неизвестно никаких других негативных влияний амоксициллина и клавулановой кислоты на здоровье младенцев, находящихся на грудном вскармливании.

Исследования репродуктивной функции у животных показали, что амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер. Однако не было выявлено негативного влияния на плод.

Биотрансформация

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

Элиминация

Амоксициллин выводится в основном почками, тогда как клавулановая кислота – посредством как почечного, так и внепочечного механизмов (через ЖКТ, а также с выдыхаемым воздухом в виде диоксида углерода). Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) амоксициллина/клавулановой кислоты составляет около 1 ч, средний общий клиренс – около 25 л/ч у здоровых добровольцев. Примерно 60–70 % амоксициллина и 40–65 % клавулановой кислоты выводится почками в неизмененном виде в течение первых 6 ч после однократного приема амоксициллина с клавулановой кислотой в дозе 250 мг + 125 мг или 500 мг + 125 мг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- лимонная кислота безводная,
- натрия цитрат,
- целлюлоза микрокристаллическая и кармеллоза натрия (Avicel RC 591),
- камедь ксантановая,
- кремния диоксид коллоидный безводный,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- кремния диоксид,
- ароматизатор малиновый,
- ароматизатор апельсиновый,
- ароматизатор карамельный,
- натрия сахаринат,
- целлюлоза микрокристаллическая (PH 113).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

После разведения

10 дней.

Хранить при температуре от 2 до 8 °C в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

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

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка

По 17,7 г порошка во флакон темного стекла вместимостью 100 мл (50 мл суспензии) или по 33,8 г порошка во флакон темного стекла вместимостью 180 мл (100 мл суспензии) с навинчивающейся крышкой из полиэтилена с уплотнительным вкладышем с защитой от детей и с контрольным кольцом (вариант 1) или с навинчивающейся крышкой из полипропилена с уплотнительным вкладышем и с контрольным кольцом (вариант 2).

Вторичная упаковка

По одному флакону вместе с мерным шприцем и инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Примечание: с целью контроля первого вскрытия с двух сторон картонной пачки допускается наличие прозрачных наклеек.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Инструкция по приготовлению суспензии

Встряхивают флакон с порошком несколько раз и добавляют кипяченую воду комнатной температуры в объеме приблизительно 2/3 от указанного в таблице ниже.

Объем суспензии	Объем воды для приготовления суспензии
50 мл	46 мл
100 мл	88 мл

Закрывают флакон и интенсивно встряхивают до полного разведения порошка, дают флакону постоять в течение 5 минут для обеспечения полного разведения. Затем добавляют воду до метки на флаконе и снова встряхивают флакон.

Для точного дозирования следует использовать мерный шприц.

Готовая суспензия: суспензия от белого до светло-желтого цвета.

Флакон следует хорошо встряхивать перед каждым использованием.

После приема препарата рекомендуется промыть мерный шприц кипяченой водой. Готовую суспензию после разведения хранить не более 10 дней в холодильнике (при температуре от 2 до 8 °C) в оригинальной упаковке (в закрытом флаконе).

После открытия завинчивающейся крышки убедитесь, что уплотнительный вкладыш не поврежден и плотно прилегает к краю флакона. Не используйте препарат, если уплотнительный вкладыш поврежден.

Не используйте препарат, если перед восстановлением во флаконе видны комочки порошка.

Не используйте восстановленную суспензию, если её цвет не является от белого до светло-желтого.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.06.2024 № 10949
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: adverse.event.russia@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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