

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амоксиклав® 156,25 мг/5 мл порошок для приготовления суспензии для внутреннего применения

Амоксиклав® 312,5 мг/5 мл порошок для приготовления суспензии ФОРТЕ для внутреннего применения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Международное непатентованное наименование: амоксициллин, клавулановая кислота/
Amoxicillin, clavulanic acid.

Амоксиклав® 156,25 мг/5 мл

5 мл суспензии содержат 125 мг амоксициллина в форме тригидрата и 31,25 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли. Соотношение составляет 4 : 1.

Амоксиклав® 312,5 мг/5 мл

5 мл суспензии содержат 250 мг амоксициллина в форме тригидрата и 62,5 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли. Соотношение составляет 4 : 1.

См. раздел 6.1 относительно списка вспомогательных веществ.

3. ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь (кристаллический порошок от белого до желтовато-белого цвета).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

4.1. Показания к применению

Амоксиклав показан для лечения следующих инфекций у взрослых и детей (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.1):

- острый бактериальный синусит (диагностированный надлежащим образом);
- острый средний отит;
- обострение хронического бронхита (диагностированное надлежащим образом);
- внебольничная пневмония;
- цистит;
- пиелонефрит;
- инфекции кожи и мягких тканей, в частности воспаление подкожно-жировой клетчатки (флегмона), укусы животных и тяжелые абсцессы зуба с распространяющейся флегмоной;

- инфекции костей и суставов, в частности остеомиелит.

Следует учитывать утвержденные рекомендации по соответствующему применению антибактериальных препаратов.

4.2 Дозы и способ применения

Дозы отражают содержание амоксициллина/клавулановой кислоты, если не указано, что доза соответствует содержанию отдельного компонента.

При выборе дозы Амоксиклава для лечения конкретных инфекций учитывают следующие факторы:

- предполагаемые возбудители и их возможная чувствительность к антибактериальным препаратам (см. раздел 4.4);
- тяжесть и локализация инфекции;
- возраст, масса тела и функция почек пациента (как указано ниже).

При необходимости рассматривают возможность применения других форм выпуска Амоксиклава (например, форм с более высоким содержанием амоксициллина и/или иными соотношениями амоксициллина и клавулановой кислоты) (см. разделы 4.4 и 5.1).

При приеме данной формы выпуска Амоксиклава в рекомендованных ниже дозах общая суточная доза для взрослых и детей с массой тела 40 кг и более составляет 1500 мг амоксициллина и 375 мг клавулановой кислоты. При приеме данной формы выпуска Амоксиклава в рекомендованных ниже дозах максимальная суточная доза для детей с массой тела менее 40 кг составляет 2400 мг амоксициллина и 600 мг клавулановой кислоты. При необходимости применения более высокой суточной дозы амоксициллина рекомендуется использовать другую форму выпуска Амоксиклава во избежание приема чрезмерно высокой суточной дозы клавулановой кислоты (см. разделы 4.4 и 5.1).

Длительность терапии определяется ответом на лечение. При некоторых инфекциях (например, остеомиелите) требуется более длительное лечение. Лечение не должно продолжаться более 14 дней без пересмотра (о длительном лечении см. в разделе 4.4).

Взрослые и дети с массой тела 40 кг и более

Одна доза 500 мг/125 мг три раза в сутки.

Дети с массой тела менее 40 кг

Для лечения детей можно использовать амоксициллин/клавулановую кислоту в виде суспензии или таблеток.

От 20 мг/5 мг/кг/сутки до 60 мг/15 мг/кг/сутки, разделенная на три приема.

Клинические данные о применении препаратов амоксициллина/клавулановой кислоты с соотношением действующих веществ 4:1 в дозах выше 40 мг/10 мг/кг/сутки для лечения детей в возрасте до 2 лет отсутствуют.

Пожилые пациенты

Коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции почек

Дозу следует корректировать исходя из максимальной рекомендуемой дозы амоксициллина.

Пациентам с клиренсом креатинина более 30 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Взрослые и дети с массой тела 40 кг и более

Клиренс креатинина: 10–30 мл/мин	500 мг/125 мг два раза в сутки
Клиренс креатинина: < 10 мл/мин	500 мг/125 мг один раз в сутки
Гемодиализ	500 мг/125 мг каждые 24 час плюс 500 мг/125 мг во время диализа и еще одну дозу в конце диализа (так как концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке снижаются).

Дети с массой тела менее 40 кг

Клиренс креатинина: 10–30 мл/мин	15 мг/3,75 мг/кг два раза в сутки (максимально 500 мг/125 мг два раза в сутки)
Клиренс креатинина: < 10 мл/мин	15 мг/3,75 мг/кг один раз в сутки (максимально 500 мг/125 мг)
Гемодиализ	15 мг/3,75 мг/кг один раз в сутки. Перед гемодиализом 15 мг/3,75 мг/кг. Для восстановления соответствующих концентраций препарата в крови необходимо после гемодиализа принять еще одну дозу 15 мг/3,75 мг/кг.

Нарушение функции печени

Применять с осторожностью. Регулярно контролировать функцию печени (см. разделы 4.3 и 4.4).

Способ применения

Для приема внутрь.

Принимать в начале приема пищи, чтобы свести к минимуму возможные проявления непереносимости со стороны желудочно-кишечного тракта.

Лечение можно начинать парентерально в соответствии с рекомендациями по дозированию препарата для внутривенного введения и продолжить препаратом для приема внутрь.

Для разрыхления порошка флакон необходимо встряхнуть, затем добавить в него воду согласно инструкции, после чего перевернуть флакон и взболтать. Перед каждым приемом суспензию следует хорошо взбалтывать. Инструкция по приготовлению суспензии для перорального применения приведена в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим или вспомогательным веществам препарата, а также к любым пенициллинам.

- Тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (напр., анафилаксия) на другие бета-лактамы препараты (напр., цефалоспорины, карбапенемы или монобактамы) в анамнезе.
- Желтуха или нарушение функции печени на фоне применения амоксициллина/клавулановой кислоты в анамнезе (см. раздел 4.8).

4.4 Особые указания и меры предосторожности

До начала лечения препаратом амоксициллина/клавулановой кислоты проводят тщательный сбор анамнеза на предмет реакций повышенной чувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие бета-лактамы антибиотики (см. разделы 4.3 и 4.8).

На фоне терапии пенициллинами наблюдались серьезные и иногда летальные реакции повышенной чувствительности (включая анафилактоидные и тяжелые кожные нежелательные реакции). Они с наибольшей вероятностью развиваются у пациентов с повышенной чувствительностью к пенициллинам в анамнезе и у пациентов с атопией. В случае развития аллергической реакции терапию препаратом амоксициллина/клавулановой кислоты прекращают и назначают другое подходящее лечение.

В случаях доказанной чувствительности возбудителей инфекции к амоксициллину рассматривают переход с препарата амоксициллина/клавулановой кислоты на амоксициллин в соответствии с официальными руководствами.

Данная форма выпуска Амоксиклава непригодна для применения, если существует высокий риск того, что предполагаемые возбудители обладают сниженной чувствительностью или резистентностью к бета-лактамам препаратам, не опосредованной бета-лактамазами, чувствительными к ингибирующему действию клавулановой кислоты. Данную форму выпуска препарата не следует применять для лечения инфекций, вызванных резистентными к пенициллину *S. pneumoniae*.

У пациентов с нарушением функции почек и у пациентов, получающих высокие дозы препарата, возможно развитие судорог (см. раздел 4.8).

При подозрении на инфекционный мононуклеоз следует избегать назначения препарата амоксициллина/клавулановой кислоты, так как после применения амоксициллина на фоне указанного заболевания наблюдалось появление кореподобной сыпи.

Сопутствующее применение аллопуринола во время лечения амоксициллином может повысить вероятность развития кожных аллергических реакций.

Длительное применение препарата иногда может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

Развитие генерализованной эритемы с лихорадкой и образованием пустул в начале терапии является потенциальным симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза (см. раздел 4.8). Такая реакция требует отмены Амоксиклава и является противопоказанием к последующему применению амоксициллина.

У пациентов с нарушением функции печени препарат амоксициллина/клавулановой кислоты применяют с осторожностью (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.8).

Нежелательные явления со стороны печени наблюдались преимущественно у мужчин и пожилых пациентов и потенциально связаны с длительным лечением. В очень редких случаях эти нежелательные явления наблюдались у детей. Во всех группах пациентов признаки и симптомы обычно развиваются во время или вскоре после лечения, но в некоторых случаях могут появляться и через несколько недель после прекращения лечения. Обычно они носят обратимый характер. Нежелательные явления со стороны печени могут быть тяжелыми, чрезвычайно редко сообщали о смертельном исходе. Они практически всегда развивались у пациентов с серьезными основными заболеваниями или у пациентов, принимавших сопутствующие лекарственные препараты, способные поражать печень (см. раздел 4.8).

О случаях антибиотико-ассоциированного колита сообщали при приеме почти всех антибактериальных препаратов, включая амоксициллин; по своей тяжести он может варьировать от легкого до угрожающего жизни (см. раздел 4.8). Поэтому важно предположить этот диагноз у пациентов с диареей во время или после завершения любого курса антибиотикотерапии. При возникновении антибиотико-ассоциированного колита прием Амоксиклава немедленно прекращают, обращаются к врачу и начинают соответствующее лечение. В данном случае прием препаратов, замедляющих перистальтику кишечника, противопоказан.

В ходе длительного приема препарата следует периодически проводить оценку функции систем органов, включая почки, печень, и контроль гемопоза.

В редких случаях у пациентов, получающих препарат амоксициллина/клавулановой кислоты, было описано увеличение протромбинового времени. При одновременном приеме антикоагулянтов обязателен надлежащий контроль показателей свертывания. Для достижения желаемого антикоагулянтного эффекта может потребоваться коррекция дозы оральных антикоагулянтов (см. разделы 4.5 и 4.8).

Пациентам с нарушением функции почек дозу препарата корректируют в соответствии со степенью нарушения (см. раздел 4.2).

В очень редких случаях у пациентов со сниженным диурезом была отмечена кристаллурия, преимущественно на фоне парентеральной терапии. Для снижения вероятности кристаллурии при приеме высоких доз амоксициллина необходимо принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез. У пациентов с установленным в мочевом пузыре катетером следует регулярно контролировать его проходимость (см. раздел 4.9).

Во время приема амоксициллина при любом исследовании наличия глюкозы в моче следует использовать ферментативные методы с глюкозооксидазой, так как при использовании неферментативных методов могут возникать ложноположительные результаты.

Наличие клавулановой кислоты в препарате Амоксиклав может приводить к неспецифическому связыванию IgG и альбумина с мембранами эритроцитов, что может повлечь за собой возникновение ложноположительных результатов теста Кумбса.

Наблюдались случаи положительных результатов иммуноферментного анализа (ИФА) на *Aspergillus* компании Био-Рад Лабораториз (Platelia *Aspergillus* EIA) у пациентов, получавших препарат амоксициллина/клавулановой кислоты, у которых в последующем определено отсутствие вызванных *Aspergillus* инфекций. Отмечались перекрестные реакции с неаспергиллезными полисахаридами и полифуранозами в рамках ИФА на *Aspergillus* компании Био-Рад Лабораториз (Platelia *Aspergillus* EIA). Положительные результаты анализов у пациентов, принимающих препарат амоксициллина/клавулановой кислоты, должны интерпретироваться с осторожностью и подтверждаться другими диагностическими методами.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Оральные антикоагулянты

Оральные антикоагулянты и антибиотики пенициллинового ряда широко применялись совместно, при этом не сообщали о лекарственных взаимодействиях.

Тем не менее, в литературе описаны случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, принимающих аценокумарол или варфарин совместно с амоксициллином. При необходимости одновременного назначения препаратов тщательно контролируют протромбиновое время или МНО в начале и после прекращения лечения амоксициллином. В некоторых случаях требуется коррекция дозы оральных антикоагулянтов (см. разделы 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Пенициллины могут снижать выведение метотрексата, что может сопровождаться усилением его токсичности.

Пробенецид

Совместное применение пробенецида не рекомендуется. Пробенецид снижает почечную канальцевую секрецию амоксициллина. Одновременное применение пробенецида с Амоксиклавом может привести к повышению уровней амоксициллина (но не клавулановой кислоты) в крови и более длительному их поддержанию.

Микофенолата мофетил

У пациентов, принимающих микофенолата мофетил, после начала применения перорального препарата амоксициллина и клавулановой кислоты наблюдалось примерно 50%-ное снижение концентрации активного метаболита — микофеноловой кислоты (МФК) — перед приемом следующей дозы микофенолата мофетила. Такое изменение концентрации МФК перед приемом очередной дозы не обязательно свидетельствует об изменении общей экспозиции МФК. В связи с этим при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата обычно нет необходимости в изменении дозы

микофенолата мофетила. Тем не менее, во время такой комбинированной терапии и некоторое время после окончания антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение.

4.6 Беременность и кормление грудью

Беременность

В ходе исследований на животных не выявлено прямого или косвенного отрицательного влияния препарата на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие (см. раздел 5.3). Ограниченные сведения по применению амоксициллина/клавулановой кислоты во время беременности у человека не указывают на повышенный риск врожденных пороков развития. В одиночном исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодного пузыря было описано, что профилактическое лечение амоксициллином/клавулановой кислотой может быть связано с повышением риска возникновения некротизирующего энтероколита у новорожденных. Следует избегать применения препарата во время беременности, за исключением случаев, когда лечащий врач считает его необходимым.

Кормление грудью

Оба действующих вещества препарата попадают в грудное молоко (данные по влиянию клавулановой кислоты на детей, находящихся на грудном вскармливании, отсутствуют). У вскармливаемых грудным молоком детей возможно развитие диареи и грибковых инфекций слизистых оболочек, что может потребовать прекращения грудного вскармливания. Следует принимать во внимание возможность развития сенсibilизации. Применение препарата в период грудного вскармливания возможно лишь после оценки пользы и риска лечащим врачом.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не исследовалось. Однако возможно развитие нежелательных реакций (например, аллергических реакций, головокружения, судорог), которые могут повлиять на выполнение данных функций (см. раздел 4.8).

4.8 Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями на препарат являются диарея, тошнота и рвота.

Нежелательные реакции на препарат, о которых сообщали в клинических исследованиях и в ходе постмаркетингового надзора в отношении препаратов амоксициллина/клавулановой кислоты, распределенные согласно системно-органным классам словаря MedDRA, перечислены ниже.

Частота развития нежелательных реакций классифицируется следующим образом:

очень частые ($\geq 1/10$);
частые ($> 1/100$ и $< 1/10$);
нечастые ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$);
редкие ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$);
очень редкие ($< 1/10\ 000$);
неизвестной частоты (по доступным данным не представляется возможной).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Частые: кандидоз кожи и слизистых оболочек.
Неизвестной частоты: чрезмерное размножение нечувствительных микроорганизмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редкие: обратимая лейкопения (включая нейтропению),
тромбоцитопения.
Неизвестной частоты: обратимый агранулоцитоз;
гемолитическая анемия;
удлинение времени кровотечения и
протромбинового времени (см. разделы 4.4 и 4.5).

Нарушения со стороны иммунной системы (см. разделы 4.3 и 4.4)

Неизвестной частоты: ангионевротический отек;
анафилаксия;
сывороточноподобный синдром;
аллергический васкулит.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечастые: головокружение;
головная боль.
Неизвестной частоты: обратимая гиперактивность;
судороги (см. раздел 4.4), асептический менингит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: тошнота (чаще в связи с применением внутрь высоких доз).
При появлении реакций со стороны желудочно-кишечного
тракта их выраженность можно уменьшить, если принимать
Амоксиклав в начале приема пищи.
рвота;
диарея.
Нечастые: несварение.
Неизвестной частоты: антибиотико-ассоциированный колит (включая
псевдомембранозный и геморрагический,
см. раздел 4.4);
«черный волосатый» язык;

поверхностное изменение окраски зубов (поступали очень редкие сообщения о поверхностном изменении окраски зубов у детей. Хорошая гигиена полости рта может помочь предотвратить окрашивание зубов, так как оно обычно устраняется зубной щеткой).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечастые: повышение уровней АсАТ и/или АлАТ (умеренное повышение отмечалось у пациентов, получавших бета-лактамы антибиотики, но значимость этих данных неизвестна).

Неизвестной частоты: гепатит, холестатическая желтуха (эти явления отмечались при применении других пенициллинов и цефалоспоринов; см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

При возникновении любой кожной реакции повышенной чувствительности применение препарата прекращают (см. раздел 4.4).

Нечастые: кожная сыпь;
зуд;
крапивница.

Редкие: многоформная эритема.

Неизвестной частоты: синдром Стивенса–Джонсона;
токсический эпидермальный некролиз;
буллезный эксфолиативный дерматит;
острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. раздел 4.4);
реакция на лекарственное средство, сопровождающаяся эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Неизвестной частоты: интерстициальный нефрит;
кристаллурия (см. раздел 4.9).

4.9 Передозировка

Симптомы передозировки

При передозировке могут наблюдаться желудочно-кишечные симптомы и нарушение водно-электролитного баланса. Наблюдались случаи амоксициллин-ассоциированной кристаллурии, иногда приводящей к почечной недостаточности (см. раздел 4.4).

У пациентов с нарушением функции почек и у пациентов, получающих высокие дозы препарата, могут развиваться судороги.

Амоксициллин осаждается в мочевых катетерах, преимущественно после внутривенного введения больших доз. Необходимо регулярно контролировать проходимость катетеров (см. раздел 4.4).

Лечение передозировки

По поводу желудочно-кишечных симптомов может проводиться симптоматическое лечение наряду с восстановлением водно-электролитного баланса.

Амоксициллин/клавулановая кислота могут быть выведены из организма при помощи гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства для системного применения; бета-лактамы антибактериальные средства, пенициллины, комбинации пенициллинов, включая ингибиторы бета-лактамаз.

Код АТХ: J01CR02.

Механизм действия

Амоксициллин является полусинтетическим пенициллином (бета-лактамым антибиотиком), угнетающим один или более ферментов (часто называемых пенициллинсвязывающими белками) в процессе биосинтеза пептидогликана — интегрального компонента клеточной стенки бактерий. Угнетение синтеза пептидогликана приводит к потере прочности клеточной стенки, что, как правило, сопровождается последующим лизисом и гибелью клетки.

Амоксициллин разрушается под действием бета-лактамаз, синтезируемых резистентными бактериями, поэтому он неактивен в отношении микроорганизмов, вырабатывающих данные ферменты.

Клавулановая кислота является бета-лактамом, структурно схожим с пенициллинами. Она подавляет некоторые ферменты (бета-лактамазы) и тем самым предотвращает инактивацию амоксициллина. Сама по себе клавулановая кислота не оказывает клинически полезного антибактериального действия.

Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики

Время поддержания концентрации выше минимальной подавляющей ($T > \text{МПК}$) считается основным определяющим фактором эффективности амоксициллина.

Механизмы резистентности

Известно два основных механизма развития резистентности к амоксициллину/клавулановой кислоте:

- инактивация бактериальными бета-лактамазами, которые не подавляются клавулановой кислотой, включая бета-лактамазы классов В, С и D;

- изменение пенициллинсвязывающих белков, что вызывает снижение аффинности антибактериального препарата к мишени.

Непроницаемость бактерий или механизмы эффлюксного насоса могут вызывать резистентность или способствовать ее развитию, в частности у грамотрицательных бактерий.

Пограничные концентрации

Пограничные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) для амоксициллина/клавулановой кислоты согласно EUCAST (Европейскому комитету по определению чувствительности к антимикробным препаратам), версия 2017-03-10 (7.1).

Микроорганизм	Пограничные концентрации (мкг/мл)	
	Чувствительные ≤	Резистентные >
Enterobacteriaceae	8 ^{1,2}	8 ²
	32 ^{1,2,3}	32 ^{1,2,3}
<i>Staphylococcus</i> spp.	Примечание ^{4,5}	Примечание ^{4,5}
<i>Enterococcus</i> ⁶	4 ²	8 ²
<i>Streptococcus</i> группы A, B, C и G ⁷	Примечание ⁸	Примечание ⁸
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	Примечание ^{9,10,11}	Примечание ^{9,10,11}
Стрептококки группы viridans	Примечание ¹²	Примечание ¹²
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹³	2 ²	2 ²
<i>Moraxella catharrhalis</i> ¹⁴	1 ²	1 ²
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Примечание ¹⁵	Примечание ¹⁵
Грамположительные анаэробы, кроме <i>Clostridium difficile</i>	4 ²	8 ²
Грамотрицательные анаэробы	4 ²	8 ²
<i>Pasteurella multocida</i>	1 ²	1 ²
<i>Kingella kingae</i>	Примечание ¹⁶	Примечание ¹⁶
Пограничные концентрации с точки зрения соотношения фармакокинетики/фармадинамики (не связанные с определенным видом возбудителей)	2 ²	8 ²
<p>¹ Энтеробактерии дикого типа расцениваются как чувствительные к аминопенициллинам. В некоторых странах изоляты <i>E. coli</i> и <i>P. mirabilis</i> дикого типа предпочитают расценивать как умеренно резистентные. В этом случае для чувствительных микроорганизмов используют пограничное значение МПК ≤ 0,5 мг/л и соответствующие пограничные значения диаметра зоны ≥ 50 мм.</p>		

² Для проведения тестов на чувствительность установлена концентрация клавулановой кислоты 2 мг/л.

³ Амоксициллин-клавулановая кислота (только неосложненные инфекции мочевыводящих путей).

⁴ Большинство стафилококков вырабатывают пеницилиназы и резистентны к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Пенициллиназо-негативные изоляты, чувствительные к метициллину, могут считаться чувствительными к данным действующим веществам. Пенициллиназо-позитивные изоляты, чувствительные к метициллину, чувствительны к комбинациям с ингибиторами бета-лактамазы и изоксазолилпенициллинам (оксациллину, клоксациллину, диклоксациллину и флуклоксациллину). Метициллин-резистентные изоляты, за некоторыми исключениями, резистентны ко всем бета-лактамным препаратам.

⁵ Ампициллин-чувствительные *S. saprophyticus* месА-негативны и чувствительны к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (с наличием ингибитора бета-лактамазы или без такового).

⁶ Чувствительность к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину, применяемым с ингибитором бета-лактамазы или без такового, может быть установлена на основании чувствительности к ампициллину.

⁷ Стрептококки групп А, В, С и G не вырабатывают бета-лактамазу. Добавление ингибитора лактамазы не приводит к клиническому улучшению.

⁸ Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к пенициллинам, за исключением чувствительности стрептококков группы В к феноксиметилпенициллину и изоксазолилпенициллинам, может быть установлена на основании чувствительности к бензилпенициллину.

⁹ Пограничные концентрации для пенициллинов, кроме бензилпенициллина, относятся только к не-менингитным изолятам. Изоляты, полностью чувствительные к бензилпенициллину (МПК $\leq 0,06$ мг/л и (или) чувствительные к оксациллину по результатам тестирования методом дисков, см. примечание), могут считаться чувствительными к бета-лактамным веществам, для которых приведены клинические пограничные концентрации (включая те, которые помечены ссылкой «Примечание»).

¹⁰ В случае изолятов, расцениваемых как изоляты с умеренной резистентностью к ампициллину, следует избегать перорального приема ампициллина, амоксициллина или амоксициллина-клавулановой кислоты.

¹¹ Чувствительность установлена на основании МПК ампициллина.

¹² Для изолятов, чувствительных к бензилпенициллину, чувствительность может быть

установлена на основании чувствительности к бензилпенициллину или ампициллину. Для изолятов, резистентных к бензилпенициллину, чувствительность устанавливается на основании чувствительности к ампициллину.

¹³ Значения пограничных концентраций основаны на данных, полученных при внутривенном введении.

¹⁴ Большинство штаммов *M. catarrhalis* вырабатывают бета-лактамазу, хотя ее выработка происходит медленно и дает слабую реакцию в тестах *in vitro*. Штаммы, вырабатывающие бета-лактамазы, следует считать резистентными к пенициллинам и аминопенициллинам, применяемым без ингибиторов бета-лактамазы.

¹⁵ Всегда тестировать на наличие бета-лактамаз. Если тест положительный, сообщают о резистентности к бензилпенициллину, ампициллину и амоксициллину. Для определения бета-лактамазы можно использовать тест с хромогенным цефалоспорином. Чувствительность бета-лактамаза-негативных изолятов к ампициллину и амоксициллину может быть установлена на основании чувствительности к бензилпенициллину.

¹⁶ Активность, присущая клавулановой кислоте в отношении *K. kingae*, такова, что подавление микроорганизма происходит при концентрации клавулановой кислоты, равной ≤ 2 мг/л. Таким образом, пограничные значения МПК для амоксициллин-клавулановой кислоты не могут быть установлены.

Распространенность резистентности отдельных видов характеризуется географической и временной зависимостью, поэтому желательно получить местную информацию по антибиотикорезистентности, особенно в случае тяжелых инфекций. В тех случаях, когда местные показатели антибиотикорезистентности ставят под сомнение целесообразность применения препарата как минимум при некоторых типах инфекций, следует обратиться за помощью к соответствующим специалистам.

Обычно чувствительные виды

Грамположительные аэробы

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (чувствительный к метициллину)[#]

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes и другие бета-гемолитические стрептококки

Стрептококки группы *viridans*

Грамотрицательные аэробы

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Анаэробы

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Виды, которые могут иметь приобретенную резистентность

Грамположительные аэробы

Enterococcus faecium⁺

Грамотрицательные аэробы

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Микроорганизмы с естественной резистентностью

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Прочие микроорганизмы

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

⁺ Естественная промежуточная чувствительность в отсутствие механизма приобретенной резистентности.

[#] Все резистентные к метициллину стафилококки резистентны к амоксициллину/клавулановой кислоте.

¹ Данную форму выпуска не следует применять для лечения инфекций, вызванных пенициллин-резистентным *Streptococcus pneumoniae* (см. раздел 4.4).

² В некоторых странах ЕС были выявлены штаммы со сниженной чувствительностью (частота выявления — выше 10 % случаев).

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание: амоксициллин и клавулановая кислота полностью диссоциируют в водном растворе при физиологическом уровне pH. Оба компонента препарата быстро и хорошо всасываются после приема внутрь. Биодоступность амоксициллина и клавулановой кислоты после приема внутрь составляет примерно 70 %. Профили концентраций обоих компонентов в плазме аналогичны, время достижения пиковой плазменной концентрации (T_{max}) для каждого вещества составляет примерно один час.

Ниже представлены результаты фармакокинетического исследования, при проведении которого группы здоровых добровольцев принимали амоксициллин/клавулановую кислоту (таблетки 500 мг/125 мг, три раза в сутки) натощак.

Средние фармакокинетические параметры (\pm стандартное отклонение)					
Действующее вещество	Доза	C_{max}	T_{max}^*	$AUC_{(0-24\text{ ч})}$	$T_{1/2}$
	(мг)	(мкг/мл)	(час)	(мкг·час/мл)	(час)
Амоксициллин					
АМХ/СА 500 мг/125 мг	500	7,19 \pm 2,26	1,5 (1,0–2,5)	53,5 \pm 8,87	1,15 \pm 0,20
Клавулановая кислота					
АМХ/СА 500 мг/125 мг	125	2,40 \pm 0,83	1,5 (1,0–2,0)	15,72 \pm 3,86	0,98 \pm 0,12

АМХ — амоксициллин; СА — клавулановая кислота.
* среднее (диапазон).

Сывороточные концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты после применения комбинированного препарата сходны с таковыми после приема внутрь эквивалентных доз амоксициллина и клавулановой кислоты по отдельности.

Распределение: около 25 % от общего содержания клавулановой кислоты и около 18 % от общего содержания амоксициллина в плазме находится в связанном с белками состоянии. Кажущийся объем распределения составляет примерно 0,3–0,4 л/кг для амоксициллина и примерно 0,2 л/кг для клавулановой кислоты.

После внутривенного введения как амоксициллин, так и клавулановая кислота были обнаружены в желчном пузыре, тканях брюшной стенки, коже, жировой и мышечной ткани, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи и гное. Амоксициллин лишь в незначительной степени проникает в спинномозговую жидкость.

В ходе исследований на животных не было получено доказательств значимой задержки компонентов препарата в тканях. Как и большинство пенициллинов, амоксициллин обнаруживается в грудном молоке. Также в грудном молоке обнаруживаются следовые количества клавулановой кислоты (см. раздел 4.6). Амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер (см. раздел 4.6).

Биотрансформация: амоксициллин частично выводится с мочой в виде неактивной пеницилловой кислоты в количестве, эквивалентном 10–25 % от исходной дозы

препарата. Клавулановая кислота подвергается экстенсивному метаболизму у человека и выводится с мочой и калом, а также с выдыхаемым углекислым газом.

Выведение: основным путем выведения амоксициллина является выведение почками, в то время как клавулановая кислота выводится не только почками, но и при помощи других механизмов.

У здоровых людей средний период полувыведения препарата амоксициллина/клавулановой кислоты составляет приблизительно один час, а средний общий клиренс приблизительно — 25 л/час. Около 60–70 % амоксициллина и около 40–65 % клавулановой кислоты выводится в неизменном виде с мочой в первые 6 ч после однократного приема таблеток амоксициллин/клавулановая кислота в дозе 250 мг/125 мг или 500 мг/125 мг. Результаты различных испытаний показали, что выведение с мочой за 24 ч составляет 50–85 % для амоксициллина и 27–60 % для клавулановой кислоты. Максимальное количество клавулановой кислоты выводится в первые 2 ч после приема препарата.

Сопутствующий прием пробенецида вызывает задержку выведения амоксициллина, однако не влияет на выведение почками клавулановой кислоты (см. раздел 4.5).

Возраст

Период полувыведения амоксициллина аналогичен у детей в возрасте от трех месяцев до двух лет, детей более старшего возраста и взрослых. У очень маленьких детей (включая недоношенных новорожденных) в первую неделю жизни препарат амоксициллина/клавулановой кислоты не должен применяться чаще двух раз в сутки в связи с незрелостью почечного пути экскреции. Поскольку у пожилых лиц повышена вероятность снижения функции почек, им следует с осторожностью выбирать дозу, целесообразным может оказаться контроль функции почек.

Пол

После приема внутрь амоксициллина/клавулановой кислоты здоровыми мужчинами и женщинами значимого влияния на фармакокинетику амоксициллина или клавулановой кислоты в зависимости от пола не отмечено.

Нарушение функции почек

Общий плазменный клиренс амоксициллина/клавулановой кислоты снижается пропорционально снижению функции почек. Снижение клиренса более выражено для амоксициллина, чем для клавулановой кислоты, так как доля амоксициллина, выводимая почками, выше. При нарушении функции почек дозы подбирают таким образом, чтобы избежать чрезмерного накопления амоксициллина при поддержании адекватных уровней клавулановой кислоты (см. раздел 4.2).

Нарушение функции печени

При нарушении функции печени препарат применяют с осторожностью и регулярно контролируют функцию данного органа.

5.3 Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, полученные в исследованиях фармакологии безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности и репродуктивной токсичности, свидетельствуют об отсутствии опасности для человека.

В ходе исследований токсичности повторных доз амоксициллин/клавулановая кислота вызывали у собак раздражение слизистой оболочки желудка, рвоту и изменение цвета языка.

Исследований канцерогенности комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты или каждого из компонентов по отдельности не проводили.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

6.1 Вспомогательные вещества

Амоксиклав 156,25 мг/5 мл

Лимонная кислота безводная, натрия цитрат, натрия бензоат, целлюлоза микрокристаллическая, кармеллоза натрия, ксантановая камедь, кремния диоксид коллоидный безводный, ароматизатор клубничный, натрия сахаринат, маннитол.

Амоксиклав 312,5 мг/5 мл

Лимонная кислота безводная, натрия цитрат, натрия бензоат, целлюлоза микрокристаллическая, кармеллоза натрия, ксантановая камедь, кремния диоксид коллоидный безводный, кремния диоксид, ароматизатор «дикая вишня», натрия сахаринат, маннитол.

6.2 Несовместимость

Данные о несовместимости отсутствуют.

6.3 Срок хранения

2 года.

Не использовать по окончании срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте.

Порошок хранить в сухом месте при температуре не выше 25 °С.

Готовую суспензию хранить в плотно закрытом флаконе при температуре от 2 до 8 °С не более 7 дней.

6.5 Характер и содержимое упаковки

Коробки с флаконами (янтарного цвета, из фасонного стекла III гидролитического класса) с закручивающейся крышечкой; во флаконе находится порошок для

приготовления 100 мл суспензии для внутреннего применения. Дозирующая пипетка прилагается.

6.6 Особые указания при утилизации и обращении

Приготовление суспензии

Как правило, суспензия готовится фармацевтом в аптеке. Приготовленная суспензия однородная, от почти белого до желтого цвета.

Перед применением проверьте, не нарушена ли пломбировка крышки. Встряхните флакон, чтобы разрыхлить порошок. Добавьте объем воды (как указано ниже) двумя порциями (сначала на 2/3, затем до отметки), каждый раз интенсивно взбалтывая суспензию. Перед каждым употреблением энергично взболтать!

	Объем воды, добавляемой во флакон для приготовления суспензии (мл)
Амоксиклав 156,25 мг/5 мл	86
Амоксиклав 312,5 мг/5 мл	85

Оставшийся неиспользованный препарат или отходы подлежат утилизации в соответствии с местными требованиями.

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения,
произведено на участке Персонали 47, Превалье, Словения.

8. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

9. ПЕРЕСМОТР ТЕКСТА

Декабрь 2017 г.