
КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амоксиклав® порошок для приготовления инъекционного раствора 500 мг/100 мг
Амоксиклав® порошок для приготовления инъекционного раствора 1000 мг/200 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амоксициллин и клавулановая кислота (соотношение 5:1).
Амоксиклав 500 мг/100 мг

Каждый флакон содержит 500 мг амоксициллина в форме натриевой соли и 100 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли.

Амоксиклав 1000 мг/200 мг

Каждый флакон содержит 1000 мг амоксициллина в форме натриевой соли и 200 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли.

3. ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок для приготовления инъекционного раствора (порошок от белого до желтоватого цвета).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Показания к применению

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

- тяжелые оториноларингологические инфекции (такие как мастоидит, перитонзиллярный абсцесс, эпиглоттит, синусит при наличии тяжелых признаков системных проявлений заболеваний);
- обострение хронического бронхита (диагностированное надлежащим образом);
- внебольничная пневмония;
- цистит;
- пиелонефрит;
- инфекции кожи и мягких тканей, в частности воспаление подкожно-жировой клетчатки, раны от укусов животных, тяжелые абсцессы зуба с распространенной флегмоной;
- инфекции костей и суставов, в частности остеомиелит;
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции половых органов у женщин.

Профилактика инфекций, связанных с обширными хирургическими вмешательствами у взрослых, включая операции в следующих областях:

- желудочно-кишечный тракт;
- полость таза;
- голова и шея;

- желчные пути.

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему 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 для лечения конкретных инфекций учитывают следующие факторы:

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

Возможность применения других лекарственных форм препарата (например, с более высокими дозами амоксициллина и (или) с другим соотношением доз амоксициллина/клавулановой кислоты) рассматривается по мере необходимости (см. разделы 4.4 и 5.1).

Данная лекарственная форма препарата при применении в соответствии с нижеприведенными рекомендациями обеспечивает общую суточную дозу амоксициллина 3 000 мг и 600 мг клавулановой кислоты. При необходимости в более высокой суточной дозе амоксициллина рекомендуется выбрать другую внутривенную лекарственную форму препарата с целью предотвращения введения чрезмерно высоких суточных доз клавулановой кислоты.

Длительность терапии определяется ответом на лечение. Некоторые инфекции (например, остеомиелит) требуют более длительного лечения. Продолжительность лечения не должна превышать 14 дней без пересмотра (см. информацию о длительной терапии в разделе 4.4).

Должны учитываться местные руководства по надлежащей частоте введения амоксициллина/клавулановой кислоты.

Взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг

Лечение инфекций, приведенных в разделе 4.1: по 1 000 мг/200 мг каждые 8 часов.

Интраоперационная профилактика	При хирургических вмешательствах длительностью менее 1 часа рекомендуемые дозы составляют от 1 000 мг/200 мг до 2 000 мг/200 мг во время вводного наркоза (дозы 2 000 мг/200 мг могут быть достигнуты за счет применения других внутривенных лекарственных форм препарата).
	При хирургических вмешательствах длительностью более 1 часа рекомендуемые дозы составляют от 1 000 мг/200 мг до 2 000 мг/200 мг во время вводного наркоза, максимум три раза в дозе 1 000 мг/200 мг за 24 часа. Интраоперационное выявление четких клинических признаков

	инфекций обуславливает необходимость проведения обычного курса внутривенной или пероральной антибиотикотерапии в послеоперационном периоде.
--	---

Дети с массой тела < 40 кг

Рекомендуемые дозы:

- Дети в возрасте трех месяцев и старше: по 25 мг/5 мг на кг каждые 8 часов
- Дети младше трех месяцев или с массой тела менее 4 кг: по 25 мг/5 мг на кг каждые 12 часов

Пожилые пациенты

Коррекция дозы не требуется.

Почечная недостаточность

Коррекция дозы проводится исходя из максимального рекомендуемого уровня амоксициллина.

Пациентам с показателями клиренса креатинина (КК) выше 30 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг

КК: 10-30 мл/мин	Исходная доза 1 000 мг/200 мг, затем по 500 мг/100 мг два раза в сутки
КК: < 10 мл/мин	Исходная доза 1 000 мг/200 мг, затем по 500 мг/100 мг каждые 24 часа
Гемодиализ	Исходная доза 1 000 мг/200 мг, затем по 500 мг/100 мг каждые 24 часа, плюс доза 500 мг/100 мг в конце диализной сессии (в связи со снижением концентраций амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке)

Дети с массой тела < 40 кг

КК: 10-30 мл/мин	По 25 мг/5 мг на кг каждые 12 часов
КК: < 10 мл/мин	По 25 мг/5 мг на кг каждые 24 часа
Гемодиализ	По 25 мг/5 мг на кг каждые 24 часа, плюс доза 12,5 мг/2,5 мг на кг в конце диализной сессии (в связи со снижением концентраций амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке).

Печеночная недостаточность

Терапия проводится с осторожностью. Обязателен регулярный мониторинг функции печени (см. разделы 4.3 и 4.4).

Способ применения

Для внутривенного введения.

Препарат вводится в виде медленной внутривенной инъекции в течение 3–4 минут напрямую в вену или через капельницу, либо в виде инфузии в течение 30–40 минут. Препарат не предназначен для внутримышечного введения.

Детям в возрасте младше трех месяцев Амоксиклав может вводиться только в виде инфузии.

Лечение Амоксиклавом может быть начато с внутривенной лекарственной формы, а завершено подходящей лекарственной формой для приема внутрь, если это признается целесообразным для конкретного пациента.

Инструкции по разведению препарата перед введением приведены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к активным веществам препарата или любым пенициллинам.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) на другие бета-лактамы препараты (например, цефалоспорины, карбапенемы или монобактамы) в анамнезе.
- Желтуха или другое поражение печени на фоне применения амоксициллина/клавулановой кислоты в анамнезе (см. раздел 4.8).

4.4. Меры предосторожности

До начала терапии амоксициллином/клавулановой кислотой проводят тщательный сбор анамнеза на предмет реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие бета-лактамы препараты (см. разделы 4.3 и 4.8).

На фоне терапии пенициллинами наблюдались серьезные и иногда летальные реакции гиперчувствительности (включая анафилактоидные и тяжелые кожные нежелательные реакции). Они с наибольшей вероятностью развиваются у пациентов с реакциями гиперчувствительности на пенициллины и атопией в анамнезе. В случае развития аллергической реакции терапию Амоксиклавом прекращают и назначают другие подходящие антибактериальные препараты.

В случаях доказанной восприимчивости возбудителей инфекции к амоксициллину следует рассмотреть вариант перехода с Амоксиклава на амоксициллин в соответствии с официальными руководствами.

Данная лекарственная форма препарата непригодна для применения, если существует высокий риск того, что предполагаемые возбудители обладают резистентностью к бета-лактамам, не опосредованной бета-лактамазами, чувствительными к ингибирующему действию клавулановой кислоты.

Поскольку конкретные данные для Т>МПК недоступны, а также данные для сопоставимых лекарственных форм являются пограничными, эта лекарственная форма (без дополнительного амоксициллина) не может быть пригодна для лечения инфекций, вызванных устойчивым к пенициллину *S. pneumoniae*.

У пациентов с нарушенной почечной функцией и у пациентов, получающих высокодозную терапию, возможно развитие судорог (см. раздел 4.8).

Терапии Амоксиклавом следует избегать в случае подозрения на инфекционный мононуклеоз, так как после применения амоксициллина на фоне указанного заболевания наблюдалось появление кореподобной сыпи.

Сопутствующее применение аллопуринола во время лечения амоксициллином потенциально повышает вероятность развития кожных аллергических реакций.

Длительное применение препарата может приводить к чрезмерному размножению невосприимчивых микроорганизмов.

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

Лечение пациентов с печеночной недостаточностью проводят 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. Эти нежелательные явления в очень редких случаях наблюдались у детей. Во всех группах пациентов признаки и симптомы обычно развиваются во время или вскоре после лечения, однако в некоторых случаях они проявляются только через несколько недель после прекращения терапии. Обычно они носят обратимый характер. Могут развиваться тяжелые нежелательные явления со стороны печени, чрезвычайно редко со смертельным исходом. Они практически всегда наблюдались среди пациентов с серьезными основными заболеваниями или принимавших сопутствующие лекарственные препараты, способные поражать печень (см. раздел 4.8).

Случаи антибиотико-ассоциированного колита, наблюдаемые на фоне терапии практически всеми антибактериальными препаратами, включая амоксициллин, могут варьировать по тяжести от легких до угрожающих жизни (см. раздел 4.8). Важно предположить этот диагноз у пациентов с диареей во время или после завершения любого курса антибиотикотерапии. В случае развития антибиотико-ассоциированного колита терапию Амоксиклавом немедленно прекращают, обращаются к врачу и проводят соответствующее лечение. В данной ситуации противопоказан прием средств, угнетающих перистальтику.

Во время длительной терапии рекомендовано периодически оценивать функции различных систем органов, включая почки, печень, и гемопоэз.

В редких случаях на фоне приема препарата отмечалось удлинение протромбинового времени. При одновременном приеме антикоагулянтов обязателен надлежащий контроль показателей свертывания. Может потребоваться коррекция дозы оральных антикоагулянтов для достижения желаемого уровня антикоагуляции (см. разделы 4.5 и 4.8).

У пациентов с почечной недостаточностью обязательна коррекция дозы в соответствии со степенью недостаточности (см. раздел 4.2).

У пациентов со сниженным диурезом в редких случаях наблюдалась кристаллурия, преимущественно на фоне парентеральной терапии. Во время высокодозной терапии амоксициллином рекомендовано достаточное потребление жидкости с целью снижения вероятности амоксициллин-ассоциированной кристаллурии. У пациентов с установленным в мочевом пузыре катетером обязательно регулярно контролировать его проходимость (см. раздел 4.9).

Во время лечения амоксициллином оценку уровня глюкозы в моче проводят с помощью ферментативных методов с глюкозооксидазой, так как неферментативные методы иногда дают ложноположительные результаты.

Наличие клавулановой кислоты в Амоксиклаве может вызвать неспецифическое связывание IgG и альбумина мембранами эритроцитов, что может обусловить ложноположительные результаты пробы Кумбса.

Наблюдались случаи положительных результатов иммуноферментного анализа (ИФА) на *Aspergillus* с использованием набора «Плателия *Aspergillus* ИФА» компании «Био-Рад Лабораториз» у пациентов, получавших препарат, у которых в последующем определено отсутствие вызванных *Aspergillus* инфекций. Были зарегистрированы перекрестные реакции с неаспергиллезными полисахаридами и полифуранозами в рамках иммуноферментного анализа с использованием набора «Плателия *Aspergillus* ИФА» производства «Био-Рад Лабораториз». Таким образом, положительные результаты анализов у пациентов, принимающих Амоксиклав, должны интерпретироваться с осторожностью и подтверждаться другими диагностическими методами.

Амоксиклав 1 000 мг/200 мг порошок для приготовления инъекционного раствора содержит 1 ммоль калия (39 мг). Это следует учитывать у пациентов со сниженной почечной функцией или у пациентов, соблюдающих диету с контролируемым содержанием калия.

Амоксиклав 500 мг/100 мг порошок для приготовления инъекционного раствора содержит менее 1 ммоль калия (менее 39 мг), то есть по существу является бескалиевым препаратом.

Амоксиклав 1 000 мг/200 мг порошок для приготовления инъекционного раствора содержит примерно 2,7 ммоль натрия (63 мг), а Амоксиклав 500 мг/100 мг порошок для приготовления инъекционного раствора — примерно 1,4 ммоль натрия (31,5 мг). Это следует учитывать у пациентов, соблюдающих диету с контролируемым содержанием натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Оральные антикоагулянты

Пероральные антикоагулянты и пенициллиновые антибиотики повсеместно используются в клинической практике без сообщений об их взаимодействиях. Однако в литературе описаны случаи повышения международного нормализованного отношения у пациентов, получающих поддерживающую терапию аценокумаролом или варфарином, на фоне назначенного курса амоксициллина. При необходимости одновременного назначения препаратов тщательно контролируют протромбиновое время или международное нормализованное отношение в начале и после прекращения лечения амоксициллином. Может потребоваться коррекция дозы оральных антикоагулянтов (см. разделы 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Пенициллины могут снижать экскрецию метотрексата, что приводит к потенциальному повышению его токсичности.

Пробенецид

Сопутствующее применение пробенецида не рекомендуется. Он снижает секрецию амоксициллина в почечных канальцах. Сопутствующее 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 перорального применения препарата амоксициллина и клавулановой кислоты наблюдалось примерно 50% снижение концентрации активного метаболита — микофеноловой кислоты (МФК) — перед приемом следующей дозы микофенолата мофетила. Такое изменение концентрации МФК перед приемом очередной дозы не может свидетельствовать 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 доклинических исследованиях не выявлено прямых или косвенных неблагоприятных эффектов препарата на беременность, эмбриональное/фетальное развитие, родовой акт или постнатальное развитие (см. раздел 5.3). Ограниченные данные по применению амоксициллина/клавулановой кислоты в период беременности у человека не указывают на повышенный риск развития врожденных аномалий. В одном исследовании, проведенном с участием женщин с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек, выявлена потенциальная связь профилактического лечения амоксициллином/клавулановой кислотой с повышенным риском развития некротического энтероколита у новорожденных. Следует избегать применения препарата в период беременности, если врач не считает лечение необходимым.

Кормление грудью

Оба активных вещества выделяются в грудное молоко (данные по влиянию клавулановой кислоты на находящихся на грудном вскармливании детей отсутствуют). Таким образом, у вскармливаемых грудью детей возможно развитие диареи и грибковых инфекций слизистых оболочек, что может потребовать прекращения грудного вскармливания. Следует принимать во внимание возможность развития сенсibilизации. Терапия препаратом в период грудного вскармливания возможна лишь после оценки соотношения пользы и риска лечащим врачом.

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

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

4.8. Побочное действие

Наиболее частые нежелательные реакции на препарат включают диарею, тошноту и рвоту.

Ниже приведены данные о нежелательных реакциях, полученные в рамках клинических исследований и постмаркетингового надзора в отношении амоксициллина/клавулановой кислоты и классифицированные по системно-органным классам MedDRA.

Для классификации частоты развития нежелательных реакций использовались следующие категории.

Очень частые: ($\geq 1/10$)
Частые: (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нечастые: (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
Редкие: (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
Очень редкие: ($< 1/10\ 000$)
Частота неизвестна: (оценка частоты по доступным данным не представляется возможной).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Частые: кандидоз кожи и слизистых оболочек.
Частота неизвестна: чрезмерное размножение невосприимчивых микроорганизмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редкие: обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения.
Частота неизвестна: обратимый агранулоцитоз, гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени (см. раздел 4.4).

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

Частота неизвестна: ангионевротический отек, анафилаксия, сывороточноподобный синдром, аллергический васкулит.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечастые: головокружение, головная боль.
Частота неизвестна: судороги (см. раздел 4.4), асептический менингит.

Нарушения со стороны сосудов

Редкие: Тромбофлебит (в месте введения).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: диарея.

Нечастые: тошнота,
рвота,
несварение.

Частота неизвестна антибиотико-ассоциированный колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит, см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечастые: повышение уровней АСТ и/или АЛТ (умеренное повышение отмечено у пациентов, получавших лечение антибиотиками класса бета-лактамов, однако значимость этих наблюдений неизвестна).

Частота неизвестна: гепатит, холестатическая желтуха (эти нежелательные явления наблюдались на фоне применения других пенициллинов и цефалоспоринов, см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

В случае развития любой кожной реакции гиперчувствительности лечение прекращают (см. раздел 4.4).

Нечастые: кожная сыпь,
зуд,
крапивница.

Редкие: многоформная эритема.

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: интерстициальный нефрит,
кристаллурия (см. раздел 4.9).

4.9. Передозировка

Симптомы и признаки передозировки

Возможно развитие желудочно-кишечных симптомов, а также нарушение водно-электролитного баланса. Наблюдались случаи амоксициллин-ассоциированной кристаллурии, иногда приводящей к почечной недостаточности (см. раздел 4.4).

У пациентов с нарушенной почечной функцией или получающих высокодозную терапию могут развиваться судороги.

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

Лечение интоксикации

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта лечатся симптоматически, при этом необходимо уделить должное внимание восстановлению водно-электролитного баланса.

Амоксициллин и клавулановая кислота могут выводиться из организма путем гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: J01CR02.

Механизм действия

Амоксициллин является полусинтетическим пенициллином (бета-лактамым антибиотиком), ингибирующим один или более ферментов (часто называемых пенициллинсвязывающими белками) в процессе биосинтеза пептидогликана, интегрального компонента клеточной стенки бактерий. Ингибирование синтеза пептидогликана приводит к потере прочности клеточной стенки, что обычно обуславливает лизис и гибель клеток.

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

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

Взаимосвязь ФК/ФД

Время поддержания концентрации выше минимальной подавляющей ($T > МПК$) признано основной детерминантой эффективности амоксициллина.

Механизмы резистентности

Существуют два основных механизма резистентности бактерий к амоксициллину/клавулановой кислоте:

- инактивация бактериальными бета-лактамазами, не чувствительными к ингибирующему действию клавулановой кислоты, включая бета-лактамазы классов В, С и D
- Изменение пенициллинсвязывающих белков, в результате которого снижается сродство антибактериальных препаратов к целевым структурам. Непроницаемость бактерий или механизмы активного транспорта препарата из клетки бактерии могут стать непосредственной причиной резистентности или способствовать ее возникновению, особенно у грамотрицательных бактерий.

Пограничные концентрации

Пограничные значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) согласно EUCAST (Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам), версия 2017-03-10 (7.1).

Микроорганизм	Пограничные концентрации (мкг/мл)	
	Чувствительные \leq	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/ фармакодинамики (не связанные с определенным видом возбудителей)	2 ²	8 ²

¹ Энтеробактерии дикого типа расцениваются как чувствительные к аминопенициллинам. В некоторых странах изоляты *E. coli* и *P. mirabilis* дикого типа предпочитают расценивать как умеренно резистентные. В этом случае для чувствительных микроорганизмов используют пограничное значение МПК $\leq 0,5$ мг/л и соответствующие пограничные значения диаметра зоны ≥ 50 мм.

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

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

⁴ Большинство стафилококков вырабатывают пенициллиназы 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-лактамам препаратам.

⁵ Ампициллин-чувствительные *S. saprophyticus* mecA-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 A, B, C 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-лактамам веществам, для которых приведены клинические пограничные концентрации (включая те, которые помечены ссылкой «Примечание»).

¹⁰ В случае изолятов, расценивающихся 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, в связи с чем желательно получить местную информацию по антибиотикорезистентности, особенно в случае тяжелых инфекций. В тех случаях, когда местные показатели антибиотикорезистентности ставят под сомнение целесообразность 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 (метициллин-чувствительные штаммы)[£]

Streptococcus agalacticae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes и другие бета-гемолитические стрептококки

Стрептококки группы *viridans*

<p><u>Грамотрицательные аэробы</u> <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga spp.</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>[§] <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Анаэробы</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella spp.</i></p>
<p>Виды с возможным развитием приобретенной резистентности</p>
<p><u>Грамположительные аэробы</u> <i>Enterococcus faecium</i>[§]</p> <p><u>Грамотрицательные аэробы</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p>Виды с естественной резистентностью</p>
<p><u>Грамотрицательные аэробы</u> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Другие микроорганизмы</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>

[§] Естественная промежуточная чувствительность в отсутствие приобретенного механизма резистентности.

[£] Все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к амоксициллину/клавулановой кислоте.

§ Все штаммы с резистентностью к амоксициллину, не связанной с бета-лактамазами, резистентны к амоксициллину/клавулановой кислоте.

¹ Инфекции, вызываемые пенициллин-резистентными штаммами *Streptococcus pneumoniae*, не следует лечить данной лекарственной формой препарата (см. разделы 4.2 и 4.4).

² В некоторых странах ЕС выявлены штаммы со сниженной чувствительностью, встречающиеся с частотой выше 10 %.

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание. Результаты фармакокинетических оценок в рамках исследований, в которых амоксициллин/клавулановая кислота вводились группам здоровых добровольцев в дозах 500 мг/100 мг или 1 000 мг/200 мг в форме внутривенной болюсной инъекции, представлены далее.

Средние (\pm CO) фармакокинетические параметры					
Внутривенная болюсная инъекция					
Вводимые дозы	Доза	Средняя максимальная концентрация в сыворотке (мкг/мл)	T _{1/2} (ч)	AUC (ч·мг/л)	Выведение с мочой (% от 0 до 6 ч)
Амоксициллин					
AMX/CA 500 мг/100 мг	500 мг	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1 000 мг/200 мг	1 000 мг	105,4	0,9	76,3	77,4
Клавулановая кислота					
AMX/CA 500 мг/100 мг	100 мг	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1 000 мг/200 мг	200 мг	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – амоксициллин, CA – клавулановая кислота					

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

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

В доклинических исследованиях не получено каких-либо свидетельств значимой задержки производных обоих активных лекарственных веществ в тканях. Амоксициллин, подобно большинству пенициллинов, попадает в грудное молоко. Следовые количества клавулановой кислоты также определяются в грудном молоке (см. раздел 4.6).

Биотрансформация. Амоксициллин частично выводится с мочой в форме неактивной пеницилловой кислоты в объемах, эквивалентных максимум 10–25 % от исходной дозы. Клавулановая кислота интенсивно метаболизируется в организме человека, выводится с мочой и калом, а также в форме углекислого газа с выдыхаемым воздухом.

Выведение. Комбинация амоксициллин/клавулановая кислота характеризуется средним периодом полувыведения около одного часа и средним общим клиренсом около 25 л/ч у здоровых добровольцев. Примерно 60–70 % амоксициллина и примерно 40–65 % клавулановой кислоты выводится в неизменном виде с мочой в первые 6 ч после внутривенного болюсного введения однократных доз 500/100 мг или 1 000/200 мг. Согласно результатам различных исследований, уровень выведения с мочой в рамках 24-часового периода составляет 50–85 % для амоксициллина и 27–60 % для клавулановой кислоты. Максимальный объем клавулановой кислоты выводится в первые 2 часа после введения препарата.

Сопутствующее применение пробенецида откладывает выведение амоксициллина, но не задерживает почечной экскреции клавулановой кислоты (смотрите раздел 4.5).

Возраст

Период полувыведения амоксициллина у детей в возрасте от трех месяцев до двух лет, детей более старшего возраста и взрослых аналогичен. Очень маленьким детям (включая недоношенных новорожденных) в первую неделю жизни препарат не должен вводиться чаще двух раз в день в связи с незрелостью почечного пути экскреции. Пожилым пациентам дозу подбирают с осторожностью ввиду возможного снижения функции почек и при необходимости регулярно проверяют работу почек.

Почечная недостаточность

Общий плазменный клиренс амоксициллина и клавулановой кислоты снижается пропорционально снижению почечной функции. Снижение клиренса более выражено для амоксициллина, по сравнению с клавулановой кислотой, так как более высокая доля амоксициллина выводится почками. Таким образом, используемые при почечной недостаточности дозы должны препятствовать чрезмерному накоплению амоксициллина при поддержании адекватных уровней клавулановой кислоты (смотрите раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Пациентам с печеночной недостаточностью препарат назначают с осторожностью и регулярно контролируют функцию печени.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Результаты стандартных доклинических исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и токсического воздействия на репродуктивную функцию указывают на отсутствие какого-либо особого риска для человека.

Исследования токсичности многократной дозы амоксициллина/клавулановой кислоты на собаках продемонстрировали раздражающее действие препарата на желудок, индукцию рвоты и изменение окраски языка.

Исследования канцерогенности Амоксиклава или его компонентов не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Список вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Лекарственное средство не следует смешивать с кровью и ее производными, другими белковыми жидкостями, такими как белковые гидролизаты, или внутривенными эмульсиями липидов. Если Амоксиклав назначен одновременно с аминогликозидом, антибиотики не следует смешивать в одном шприце, капельнице или любой другой инфузионной системе, так как в этих условиях может произойти потеря активности аминогликозида.

Не смешивать с другими лекарственными препаратами.

В связи с инактивирующим действием амоксициллина на аминогликозиды следует избегать их смешивания *in vitro*.

6.3. Срок хранения

2 года.

Не использовать по истечении срока хранения, указанного на упаковке.

6.4. Особые указания по хранению

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Приготовленные растворы не подлежат заморозке.

Стабильность разведенных растворов (в различных инфузионных средах):

<i>Внутривенные инфузионные среды</i>	Стабильность при 25 °С	Стабильность при 5 °С
Вода для инъекций	4 часа	8 часов
Раствор натрия хлорида 0,9% для внутривенных инфузий	4 часа	8 часов
Раствор Рингера лактат для внутривенных инфузий	3 часа	
Раствор калия хлорида (1 М) или натрия хлорида (1 М)	3 часа	

Для хранения при 5 °С раствор Амоксиклава для внутривенных инъекций добавляют в предварительно охлажденные инфузионные пакеты, содержащие воду для инъекций или раствор натрия хлорида 0,9 %, после чего возможно их хранение до 8 часов при 5 °С. Инфузию следует начать сразу же после достижения полученным раствором комнатной температуры.

6.5. Характер и содержимое упаковки

Флаконы из бесцветного стекла с резиновой пробкой и алюминиевым колпачком с пластиковой откидной крышкой.

По 5 флаконов в маркированной картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

6.6. Особые меры предосторожности при использовании и обращении

Разведение

Для внутривенных инъекций

Амоксиклав 500 мг/100 мг: содержимое разводится водой для инъекций в объеме 10 мл.

Амоксиклав 1000 мг/200 мг: содержимое разводится водой для инъекций в объеме 20 мл.

Полученный раствор имеет светло-соломенный цвет.

Раствор должен быть использован или разбавлен для внутривенной инфузии немедленно, в течение 20 минут после приготовления. Для введения пригоден только прозрачный раствор.

Для внутривенных инфузий

Амоксиклав 500 мг/100 мг в виде разведенного раствора (в 10 мл воды для инъекций) добавляют к 50 мл инфузионной среды, а Амоксиклав 1000 мг/200 мг в виде разведенного раствора (в 20 мл воды для инъекций) добавляют к 100 мл инфузионной среды.

Разведенный раствор имеет светло-соломенный цвет.

Длительность инфузии составляет около 30–40 минут.

7. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Лек д.д., Веровшкова 57, Любляна, Словения.

Производитель: Сандоз ГмбХ, Биохемиштрассе 10, Кундль, Австрия.

8. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту. Только для применения в условиях стационара.

9. ПЕРЕСМОТР ТЕКСТА

Ноябрь 2017 г.