



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АМКЛАВ, 500 мг/100 мг, 1000 мг/200 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Один флакон содержит *действующие вещества*: амоксициллин – 500 мг или 1000 мг, клавулановая кислота – 100 мг или 200 мг (в виде смеси амоксициллина натриевой соли и калия клавуланата (5:1)).

Вещества, наличие которых необходимо учитывать: натрий, калий (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

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

- тяжелые отоларингологические 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 инфицированное воспаление кожи и подкожных тканей, инфицированные раны от укусов животных, тяжелый околозубной абсцесс с распространяющимся воспалением прилегающих тканей;
- инфекции костей и суставов, в частности остеомиелит;
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции половых органов у женщин.

Профилактика инфекций, связанных с обширными хирургическими вмешательствами у взрослых, в таких областях как:

- желудочно-кишечный тракт;
- полость малого таза;
- голова и шея;
- желчные пути.

Следует принимать во внимание официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных препаратов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Расчет дозы ведется по амоксициллину и клавулановой кислоте, за исключением

случаев, когда расчет дозы ведется по каждому компоненту в отдельности.

При подборе дозы следует учитывать следующие факторы:

- вероятные патогены и их ожидаемую чувствительность к антибактериальным препаратам (см. раздел 4.4);
- степень тяжести и локализацию инфекции;
- возраст, массу тела и состояние функции почек пациента.

При необходимости следует рассмотреть возможность применения других лекарственных форм препарата (в том числе с более высоким содержанием амоксициллина и/или другим соотношением амоксициллина/клавулановой кислоты) (см. разделы 4.4 и 5.1).

Общая суточная доза составляет 3000 мг амоксициллина и 600 мг клавулановой кислоты при применении в соответствии с приведенными ниже рекомендациями. При необходимости применения более высоких доз амоксициллина следует использовать препарат с более высоким содержанием амоксициллина и/или другим соотношением амоксициллина и клавулановой кислоты во избежание применения чрезмерно высокой дозы клавулановой кислоты.

Длительность терапии определяется ответом на лечение. Некоторые инфекции (например, остеомиелит) требуют более длительного лечения. Лечение не следует продолжать более 14 дней без пересмотра клинической ситуации (см. раздел 4.4).

Следует учитывать местные руководства по надлежащей частоте введения амоксициллина/клавулановой кислоты.

Взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг

Препарат назначают в дозе 1000 мг/200 мг каждые 8 часов.

Профилактика осложнений при хирургических вмешательствах

При хирургических вмешательствах продолжительностью менее 1 часа рекомендованная доза амоксициллина/клавулановой кислоты составляет от 1000 мг/200 мг до 2000 мг/200 мг во время проведения анестезии (доза 2000 мг/200 мг может быть достигнута путем введения альтернативной внутривенной формы амоксициллина/клавулановой кислоты).

При хирургических вмешательствах продолжительностью более 1 часа рекомендованная доза амоксициллина/клавулановой кислоты составляет от 1000 мг/200 мг до 2000 мг/200 мг, вводимых во время проведения анестезии. Дозу 1000 мг/200 мг можно вводить до 3 раз в течение 24 часов. Явные клинические признаки инфекции во время операции потребуют курса внутривенной или пероральной терапии после операции.

Дети с массой тела <40 кг

Дети в возрасте 3 месяцев и старше: 25 мг/5 мг на кг каждые 8 часов.

Дети в возрасте до 3 месяцев или с массой тела менее 4 кг: 25 мг/5 мг на кг каждые 12 часов.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция режима дозирования основывается на максимально рекомендуемой дозе амоксициллина и значении клиренса креатинина.

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

Взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг

КК: 10-30 мл/мин	Начальная доза – 1000 мг/200 мг, затем 500 мг/100 мг два раза в сутки
КК <10 мл/мин	Начальная доза – 1000 мг/200 мг, затем 500 мг/100 мг один раз в сутки
Гемодиализ	Начальная доза – 1000 мг/200 мг, затем 500 мг/100 мг каждые 24 часа + 500 мг/100 мг в конце сеанса диализа (для компенсации снижения сывороточной концентрации амоксициллина и клавулановой

	кислоты)
--	----------

Дети с массой тела <40 кг

КК: 10-30 мл/мин	25 мг/5 мг/кг каждые 12 часов
КК <10 мл/мин	25 мг/5 мг/кг каждые 24 часа
Гемодиализ	25 мг/5 мг/кг каждые 24 часа + 12,5 мг/2,5 мг в конце сеанса диализа (для компенсации снижения сывороточной концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты)

Пациенты с нарушением функции печени

Лечение следует проводить с осторожностью, при регулярном мониторинговании функции печени (см. разделы 4.3 и 4.4).

Способ применения

Для внутривенного введения.

Амклав можно вводить либо путем медленной внутривенной инъекции в течение 3-4 минут непосредственно в вену, либо через катетер или путем инфузии в течение 30-40 минут.

Лекарственный препарат Амклав не предназначен для внутримышечного введения. Детям в возрасте до 3 месяцев Амклав следует вводить только инфузионно. Лечение амоксициллином/клавулановой кислотой можно начинать с внутривенного введения препарата, а затем переходить на пероральную форму препарата.

Инструкции по приготовлению и введению раствора см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующим веществам или пенициллинам, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилактики) на предшествующее введение бета-лактамовых антибиотиков (цефалоспоринов, карбапенемов, монобактамов) в анамнезе;
- наличие в анамнезе желтухи или нарушения функции печени, развившихся на фоне применения комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты (см. раздел 4.8).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом лечения амоксициллином/клавулановой кислотой необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие бета-лактамовые антибиотики (см. разделы 4.3 и 4.8).

Были получены сообщения о развитии серьезных, иногда летальных реакций гиперчувствительности (включая анафилактикоидные и тяжелые кожные нежелательные реакции), у пациентов, получающих терапию пенициллином.

Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса (аллергического острого коронарного синдрома), серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда (см. раздел 4.8). Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллины, и у лиц с атопией. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение амоксициллином/клавулановой кислотой и начать соответствующую альтернативную терапию.

О синдроме лекарственного энтероколита сообщалось главным образом у детей, получавших амоксициллин (см. раздел 4.8). Это аллергическая реакция с ведущим симптомом повторяющейся рвоты, возникающей через 1-4 часа после применения препарата, при отсутствии кожных аллергических реакций или респираторных симптомов. Дополнительные симптомы могут включать боль в животе, диарею,

гипотензию или лейкоцитоз с нейтрофилией. Были тяжелые случаи, включая прогрессирование до шока.

В случае доказанной восприимчивости возбудителей инфекции к амоксициллину следует рассмотреть возможность перехода с терапии амоксициллином/клавулановой кислотой на терапию амоксициллином в соответствии с официальными руководствами. Данную лекарственную форму не следует применять в случаях, когда существует высокий риск того, что предполагаемые патогены обладают сниженной чувствительностью или устойчивостью к бета-лактамам, которая не опосредована бета-лактамазами, ингибируемыми клавулановой кислотой. Так как отсутствуют частные данные по Т>МПК (минимальная подавляющая концентрация), а результаты оценки сопоставимых пероральных лекарственных форм имеют пограничную значимость, то данная лекарственная форма (без дополнительного амоксициллина) потенциально не пригодна для лечения инфекций, вызванных устойчивыми к пенициллину штаммами *S. pneumoniae*.

У пациентов с нарушением функции почек или при применении высоких доз препарата могут возникать судороги (см. раздел 4.8).

Назначение амоксициллина/клавулановой кислоты при подозрении на инфекционный мононуклеоз не рекомендуется, поскольку у таких пациентов после применения амоксициллина отмечается кореподобная сыпь.

Сочетанное применение аллопуринола и амоксициллина повышает риск возникновения кожных аллергических реакций.

Длительное применение может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

Генерализованная эритема с лихорадкой и пустулами в начале лечения может быть симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза (ОГЭП) (см. раздел 4.8). Возникновение данной реакции требует отмены препарата и является противопоказанием к дальнейшему применению амоксициллина.

Комбинацию амоксициллина/клавулановой кислоты следует с осторожностью применять у пациентов с признаками нарушения функции печени (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.8).

Нежелательные реакции со стороны печени наблюдались, главным образом, у мужчин и пациентов пожилого возраста и могут быть связаны с длительной терапией. Данные нежелательные реакции очень редко наблюдаются у детей. Признаки и симптомы нарушения функции печени обычно встречаются во время или сразу по окончании терапии, однако в отдельных случаях могут не проявляться в течение нескольких недель после завершения терапии. Как правило, они являются обратимыми. Нежелательные реакции со стороны печени могут быть тяжелыми, в исключительно редких случаях возможен летальный исход. Почти во всех случаях это были лица с серьезной сопутствующей патологией или лица, получавшие одновременно потенциально гепатотоксичные препараты (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). Поэтому следует рассмотреть возможность данного диагноза у пациентов, у которых в ходе лечения или после введения любых антибиотиков развивается диарея. В случае развития антибиотико-ассоциированного колита следует немедленно прекратить применение амоксициллина/клавулановой кислоты, проконсультироваться с врачом и начать соответствующее лечение. В данной ситуации применение препаратов, угнетающих перистальтику, противопоказано.

Во время длительной терапии амоксициллином/клавулановой кислотой рекомендуется периодическая оценка функций систем органов, включая функцию почек, печени и

органов кроветворения.

У пациентов, получавших комбинацию амоксициллина и клавулановой кислоты, в редких случаях наблюдалось удлинение протромбинового времени. При совместном назначении комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты с антикоагулянтами необходимо проводить соответствующий мониторинг. Для поддержания желаемого уровня антикоагуляции может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта (см. разделы 4.5 и 4.8).

У пациентов с нарушениями функции почек дозу препарата следует корректировать соответственно степени нарушения (см. раздел 4.2).

У пациентов со сниженным диурезом в очень редких случаях сообщалось о развитии кристаллурии (включая острое повреждение почек), преимущественно при парентеральном применении препарата. Во время применения высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для уменьшения вероятности образования кристаллов амоксициллина. У пациентов с установленным в мочевом пузыре катетером следует регулярно проверять его проходимость (см. разделы 4.8 и 4.9).

В ходе лечения амоксициллином при необходимости проведения тестов на наличие глюкозы в моче следует использовать ферментативные методы с глюкозооксидазой в связи с возможностью получения ложноположительного результата при использовании неферментативных методов.

Наличие клавулановой кислоты в препарате может вызывать неспецифическое связывание IgG и альбумина мембранами эритроцитов, что может приводить к ложноположительному результату теста Кумбса.

Имеются сообщения о положительных результатах иммуноферментного анализа (ИФА) на *Aspergillus* у пациентов, получавших амоксициллин/клавулановую кислоту, у которых в последующем определено отсутствие инфекций, вызванных *Aspergillus*. Отмечались перекрестные реакции с неаспергиллезными полисахаридами и полифуранозами в рамках теста ИФА на *Aspergillus*. Таким образом, положительные результаты тестов у пациентов, получающих комбинацию амоксициллина/клавулановой кислоты, должны интерпретироваться с осторожностью и подтверждаться другими диагностическими методами.

Амклав содержит калий

Амклав, 500 мг/100 мг содержит менее 1 ммоль калия (менее 39 мг) на флакон.

Амклав, 1000 мг/200 мг содержит 1 ммоль калия (39 мг) на флакон. Это следует учитывать у пациентов с нарушением функции почек и у пациентов, соблюдающих калий-контролируемую диету.

Амклав содержит натрий

Этот лекарственный препарат содержит 63 мг натрия на один флакон дозировкой 1000 мг/200 мг, что эквивалентно 3,15% рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого.

Этот лекарственный препарат содержит 31,5 мг натрия на один флакон дозировкой 500 мг/100 мг, что эквивалентно 1,6% рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пероральные антикоагулянты

Пероральные антикоагулянты и антибиотики из группы пенициллинов широко используются в клинической практике без сообщений об их взаимодействии. Однако в литературе описаны случаи увеличения международного нормализованного отношения

(МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости одновременного применения следует тщательно контролировать протромбиновое время или МНО при назначении или отмене амоксициллина. Кроме того, может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов (см. разделы 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Пенициллины могут снижать экскрецию метотрексата, приводя к потенциальному повышению токсичности.

Пробенецид

Не рекомендуется применять амоксициллин одновременно с пробенецидом.

Пробенецид снижает секрецию амоксициллина в почечных канальцах. Одновременное применение пробенецида и амоксициллина может приводить к устойчивому и длительному повышению в крови концентрации амоксициллина, но не клавулановой кислоты.

Микофенолата мофетил

У пациентов, получавших микофенолата мофетил, после начала применения внутрь комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой наблюдалось снижение концентрации активного метаболита — микофеноловой кислоты до применения очередной дозы препарата приблизительно на 50%. Изменения данной концентрации могут не точно отражать общие изменения экспозиции микофеноловой кислоты. В связи с этим, как правило, не требуется коррекции дозы микофенолата мофетила при отсутствии клинических признаков нарушения функции трансплантата. Однако следует проводить тщательный клинический мониторинг во время применения комбинации препаратов, а также вскоре после окончания лечения антибиотиком.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных не выявили прямого или опосредованного негативного воздействия препарата на течение беременности, эмбриональное/фетальное развитие, роды или постнатальное развитие (см. раздел 5.3). Ограниченные данные по применению амоксициллина/клавулановой кислоты женщинами во время беременности не выявили повышенного риска врожденных аномалий. В одном исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическая терапия комбинацией амоксициллин/клавулановая кислота может быть связана с повышенным риском развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Следует избегать применения лекарственного препарата во время беременности, за исключением тех случаев, когда врач считает применение необходимым.

Кормление грудью

Оба действующих вещества препарата проникают в грудное молоко (влияние клавулановой кислоты на детей, вскармливаемых грудным молоком, неизвестно). В связи с этим существует вероятность развития диареи или грибковой инфекции слизистых оболочек у детей, находящихся на грудном вскармливании, поэтому может потребоваться прекращение грудного вскармливания. Следует принимать во внимание возможность сенсibilизации. Комбинация амоксициллин/клавулановая кислота может применяться во время грудного вскармливания только после оценки пользы/риска лечащим врачом.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований о влиянии комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не

проводилось. Однако возможно возникновение ~~нежелательных реакций~~ (например, аллергические реакции, головокружение, судороги), которые могут оказать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются диарея, тошнота и рвота. Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения, перечислены внутри каждого системно-органного класса в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их встречаемости.

Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	кандидоз кожи и слизистых оболочек	часто
	чрезмерный рост нечувствительных организмов	частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения	редко
	обратимый агранулоцитоз, гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени (см. раздел 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	ангионевротический отек, анафилаксия, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит (см. разделы 4.3 и 4.4)	частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, головная боль	нечасто
	судороги (см. раздел 4.4), асептический менингит	частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	синдром Коулпса (аллергический коронарный синдром)	частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	тромбофлебит ¹	редко
Желудочно-кишечные нарушения	диарея	часто
	тошнота, рвота, расстройства пищеварения	нечасто
	антибиотико-ассоциированный колит ² , синдром энтероколита, индуцированного лекарственным препаратом, острый панкреатит	частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланиламинотрансферазы (АЛТ) ³	нечасто
	гепатит, холестатическая желтуха ⁴	частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей ⁵	сыпь, зуд, крапивница	нечасто
	мультиформная эритема	редко
	синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый	частота неизвестна

Нарушения и заболевания	Нежелательные реакции	Частота
	генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) ⁵ , лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), IgA зависимый линейный дерматоз	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	интерстициальный нефрит, кристаллурия (включая острое повреждение почек, см. раздел 4.9)	частота неизвестна

- ¹ в месте введения.
- ² включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит (см. раздел 4.4)
- ³ у пациентов отмечалось умеренное повышение АСТ и/или АЛТ, получающих терапию бета-лактамами антибиотиками, однако клиническая значимость данного явления неизвестна.
- ⁴ данные нежелательные реакции отмечались при терапии другими пенициллинами и цефалоспорины (см. раздел 4.4)
- ⁵ возникновение данной реакции требует отмены препарата (см. раздел 4.4).

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

www.rceth.by.

4.9 Передозировка

Симптомы передозировки

Могут возникать желудочно-кишечные расстройства и нарушения водно-электролитного баланса. Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводящая к почечной недостаточности (см. раздел 4.4).

При применении высоких доз препарата или у пациентов с нарушением функции почек могут появляться судороги.

Имеются сообщения об осаждении амоксициллина в мочевых катетерах, преимущественно после внутривенного введения в больших дозах, поэтому следует проводить регулярную проверку проходимости катетера (см. раздел 4.4).

Лечение

Может проводиться симптоматическая коррекция нарушений со стороны ЖКТ, с особым вниманием к нормализации водно-электролитного баланса.

Амоксициллин и клавулановая кислота могут быть удалены из кровотока путем гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного

действия. Бета-лактамы антибактериальные препараты, пенициллины. Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз.

Код АТХ: J01CR02.

Механизм действия

Амоксициллин – полусинтетический пенициллин (бета-лактамы антибиотик), который ингибирует один или более ферментов (известных как пенициллинсвязывающие белки, ПСБ) в процессе биосинтеза бактериального пептидогликана, который является интегральным структурным компонентом клеточной стенки бактерий. Ингибирование синтеза пептидогликана приводит к истончению клеточной стенки, что в последующем приводит к лизису и гибели клетки.

Амоксициллин разрушается под действием β -лактамаз, вырабатываемых резистентными бактериями, и поэтому спектр активности собственно амоксициллина не включает микроорганизмы, которые продуцируют эти ферменты.

Клавулановая кислота – ингибитор β -лактамаз, структурно родственная пенициллинам. Клавулановая кислота блокирует действие некоторых ферментов β -лактамаз, тем самым предотвращая инактивацию амоксициллина. Клавулановая кислота в отдельности не проявляет клинически значимого антибактериального эффекта.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Основным фактором, определяющим эффективность амоксициллина, является время превышения минимальной подавляющей концентрации ($T > \text{МПК}$).

Механизм формирования резистентности

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

- Инактивация теми бета-лактамазами, которые не ингибируются клавулановой кислотой, включая бета-лактамазы классов В, С и D.
- Изменения пенициллинсвязывающих белков, которые приводят к снижению аффинности антибиотика к данной мишени действия.

Кроме того, изменения в проницаемости оболочки микроорганизма, а также экспрессия эффлюксных насосов могут быть причиной бактериальной резистентности или способствовать ее развитию, особенно у грамотрицательных бактерий.

Пределы чувствительности

Минимальные подавляющие концентрации для амоксициллина/клавулановой кислоты соответствуют пределам чувствительности, установленным Европейским комитетом по оценке антибиотикочувствительности (EUCAST).

	Пределы чувствительности (мкг/мл)		
	Чувствительные $\leq$	Умеренно-чувствительные	Резистентные $>$
<i>Haemophilus influenza</i> ¹	1	-	1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	1	-	1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	2	-	2
Коагулаза-негативные стафилококки ²	0,25		0,25
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	4	8	8
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G ³	0,25	-	0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	0,5	1-2	2
Энтеробактерии ^{1,4}	-	-	8
Грамотрицательные анаэробы ¹	4	8	8
Грамположительные	4	8	8

	Пределы чувствительности (мкг/мл)		
	Чувствительные ≤	Умеренно-чувствительные	Резистентные >
анаэробы ¹			
Неиндоспецифичные пограничные значения с точки зрения соотношения фармакокинетики/фармакодинамики ¹	2	4-8	8
¹ сообщаемые значения соответствуют концентрациям амоксициллина. Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты - 2 мг/л; ² сообщаемые значения соответствуют концентрациям оксациллина; ³ пограничные значения в таблице основаны на пограничных значениях для ампициллина; ⁴ для определения резистентности изолятов используется пороговая точка резистентности ≥8 мг/л; ⁵ пограничные значения в таблице основаны на пограничных значениях для бензилпенициллина.			

Распространенность резистентности отдельных видов характеризуется географической временной зависимостью, в связи с чем, желательно до начала терапии получить местную информацию по антибиотикорезистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Следует проконсультироваться с экспертами, если локальные данные о резистентности ставят под вопрос эффективность лекарственного препарата для лечения некоторых типов инфекций.

Чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

- *Enterococcus faecalis*
- *Gardnerella vaginalis*
- *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные)¹
- коагулазо-негативные стафилококки (метициллин-чувствительные)
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pneumoniae*²
- *Streptococcus pyogenes* и другие бета-гемолитические стрептококки
- группа *Streptococcus viridans*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

- *Actinobacillus actinomycetemcomitans*
- *Capnocytophaga* spp.
- *Eikenella corrodens*
- *Haemophilus influenzae*³
- *Moraxella catarrhalis*
- *Neisseria gonorrhoeae*⁴
- *Pasteurella multocida*

Анаэробные микроорганизмы:

- *Bacteroides fragilis*
- *Fusobacterium nucleatum*
- *Prevotella* spp.

Микроорганизмы, для которых возможно наличие приобретенной резистентности

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

- *Enterococcus faecium*⁵

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*¹

Природно устойчивые микроорганизмы

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

- *Acinetobacter* sp.
- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter* sp.
- *Legionella pneumophila*
- *Morganella morganii*
- *Providencia* spp.
- *Pseudomonas* sp.
- *Serratia* sp.
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Другие микроорганизмы

- *Chlamydia trachomatis*
- *Chlamydophila pneumoniae*
- *Chlamydophila psittaci*
- *Coxiella burnetii*
- *Mycoplasma pneumoniae*

- 1 – Все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к амоксициллину/клавулановой кислоте.
- 2 – Инфекции, вызванные резистентными к пенициллину штаммами *Streptococcus pneumoniae*, не следует лечить препаратом с данным составом (см. разделы 4.2 и 4.4).
- 3 – В некоторых странах ЕС сообщалось о штаммах со сниженной чувствительностью с частотой более 10%.
- 4 – Изоляты резистентные к амоксициллину, которые не опосредованы бета-лактамазами, устойчивы к амоксициллину/клавулановой кислоте.
- 5 – Природная умеренная чувствительность в отсутствие приобретенного механизма резистентности.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ниже приведены средние значения основных фармакокинетических параметров при внутривенном болюсном введении здоровым добровольцам препарата, содержащего амоксициллин и клавулановую кислоту в дозе 500 мг/100 мг или 1000 мг/200 мг.

Среднее значение фармакокинетических параметров					
Амоксициллин/ клавулановая кислота	Доза (мг)	C _{max} (мкг/мл)	T _{1/2} (ч)	AUC (мкг×ч/мл)	Выведение с мочой, % 0-6 ч
<i>Амоксициллин</i>					
500 мг/100 мг	500	32,2	1,07	25,5	66,5
1000 мг/200 мг	1000	105,4	0,9	76,3	77,4
<i>Клавулановая кислота</i>					
500 мг/100 мг	100	10,5	1,12	9,2	46,0
1000 мг/200 мг	200	28,5	0,9	27,9	63,8

Распределение

С белками плазмы крови связывается 25% общего количества клавулановой кислоты и 18% амоксициллина. Объем распределения составляет около 0,3-0,4 л/кг для амоксициллина и около 0,2 л/кг для клавулановой кислоты. После внутривенного введения как амоксициллин, так и клавулановая кислота обнаруживаются в желчном пузыре, органах брюшной полости, коже, жировой и мышечной тканях, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи и гнойном отделяемом. Амоксициллин существенным образом не проникает в спинномозговую жидкость.

В исследованиях на животных не было обнаружено кумуляции компонентов препарата в каких-либо тканях.

Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке также обнаруживаются следовые количества клавулановой кислоты (см. раздел 4.6). Как амоксициллин, так и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер (см. раздел 4.6).

Биотрансформация

Амоксициллин частично выводится с мочой в виде неактивного метаболита пеницилловой кислоты в количестве, эквивалентном 10-25% начальной дозы. Клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму и выводится почками и кишечником, а также в виде диоксида углерода с выдыхаемым воздухом.

Элиминация

Амоксициллин выводится в основном почками, клавулановая кислота – как почечным, так и внепочечным механизмами.

Средний период полувыведения для комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты составляет около 1 часа, средний общий клиренс – около 25 л/ч у здоровых добровольцев. Примерно 60-70% амоксициллина и примерно 40-65 % клавулановой кислоты выводится почками в неизменном виде в течение 6 часов после однократной болюсной инъекции комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты в дозе 500 мг/100 мг или 1000 мг/200 мг. Различные исследования указывают на то, что 50-85% амоксициллина и 27-60% клавулановой кислоты выводится почками в течение 24 часов. Наибольшее количество клавулановой кислоты выводится в течение первых двух часов после введения.

Одновременное применение пробенецида замедляет выведение амоксициллина, но не замедляет выведение клавулановой кислоты (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Возраст

Период полувыведения амоксициллина аналогичен у детей в возрасте от трех месяцев до двух лет, а также у детей старшего возраста и взрослых. У маленьких детей на первой неделе жизни (включая недоношенных) интервал между введением должен составлять не менее 12 ч (применение не чаще 2 раз в сутки) из-за незрелости почечного пути выведения.

Поскольку у пожилых пациентов существует повышенная вероятность снижения функции почек, следует соблюдать осторожность при выборе дозы, а также может потребоваться контроль функции почек.

Пациенты с нарушением функции почек

Общий клиренс амоксициллина/клавулановой кислоты в сыворотке снижается пропорционально снижению функции почек. Снижение клиренса препарата более выражено для амоксициллина, чем для клавулановой кислоты, так как большая часть амоксициллина выводится почками. Режим дозирования препарата у пациентов с нарушением функции почек должен предотвращать кумуляцию амоксициллина, но при

этом поддерживать адекватный уровень клавулановой кислоты (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени при постоянном мониторинге функции печени.

5.3 Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и репродуктивной токсичности, особый вред для человека не выявлен.

В исследованиях токсичности амоксициллина/клавулановой кислоты при многократном введении у собак наблюдались раздражение желудка, рвота и изменение окраски языка. Исследования канцерогенности амоксициллина/клавулановой кислоты не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Не применимо.

6.2 Несовместимость

Препарат не следует смешивать с препаратами крови, другими белоксодержащими жидкостями, такими как гидролизаты белков, или с липидными эмульсиями для внутривенного введения. При одновременном применении с аминогликозидами, антибиотики не следует смешивать в одном шприце или в одном флаконе для внутривенного введения, поскольку в таких условиях аминогликозиды теряют активность.

Раствор препарата нельзя смешивать с растворами, содержащими глюкозу, декстран или натрия гидрокарбонат.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3 Срок годности

2 года.

Срок годности после приготовления раствора

Восстановленный раствор для внутривенных инъекций

Восстановленный раствор следует использовать в течение 20 минут после разведения.

Восстановленный раствор для инфузий

С микробиологической точки зрения препарат должен быть использован сразу после восстановления.

Приготовленный раствор для инфузионного введения стабилен в течение 2-3 часов при хранении при температуре 25 °C или 8 часов при хранении при температуре 5 °C.

При восстановлении и хранении при комнатной температуре (25 °C) инфузия должна быть завершена в течение времени, указанного в следующей таблице:

Раствор для внутривенного введения	Период стабильности при 25 °C, часов
Вода для инъекций	3
0,9% раствор натрия хлорида	3
Раствор Рингера	2
Раствор Рингера лактата (по Хартману)	2
0,3% раствор кальция хлорида и 0,9% раствор натрия хлорида сложный	2

При восстановлении и хранении при температуре 5 °C, раствор следует использовать после достижения комнатной температуры.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

Условия хранения восстановленного раствора см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 500 мг/100 мг или по 1000 мг/200 мг во флаконы вместимостью 20 мл, укупоренные пробками резиновыми. Флаконы обкатывают колпачками алюминиевыми, или комбинированными, или алюмопластиковыми, или комбинированными из алюминия и пластмассы. На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся. 1 флакон или 5 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 40 флаконов с одним листком-вкладышем в групповые коробки.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Флакон предназначен для однократного использования.

Восстановление/разведение должно производиться в асептических условиях.

Восстановленный раствор должен быть визуально прозрачным и свободным от частиц.

Раствор следует использовать только после полного растворения твердых частиц.

Приготовление раствора для внутривенной инъекции

Амклав, 500 мг/100 мг – содержимое флакона следует растворить в 10 мл воды для инъекций (конечный объем 10,5 мл).

Амклав, 1000 мг/200 мг – содержимое флакона следует растворить в 20 мл воды для инъекций (конечный объем 20,9 мл).

Свежеприготовленный раствор имеет светло-желтый цвет. При хранении в течение 20 минут раствор приобретает желтый или желто-коричневый цвет.

Ввести в течение 20 минут после приготовления восстановленного раствора.

Любые оставшиеся количества раствора должны быть уничтожены. Флакон с препаратом не может использоваться многократно.

Приготовление раствора для инфузий

Приготовленный как описано выше раствор Амклав добавляют к 50 мл (для дозы 500 мг/100 мг) или к 100 мл (для дозы 1000 мг/200 мг) одного из растворов для инфузий: вода для инъекций, 0,9% раствор натрия хлорида, раствор Рингера, раствор Рингера лактата (по Хартману), 0,3% раствор кальция хлорида и 0,9% раствор натрия хлорида сложный.

Любые оставшиеся количества раствора должны быть уничтожены. Флакон с препаратом не может использоваться многократно.

Проводить инфузию следует сразу после приготовления конечного раствора.

Продолжительность инфузии 30-40 минут.

Особые требования к утилизации отсутствуют. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,



e-mail: medic@belmedpreparaty.com

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 22 июня 2010 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА