|  |  |
| --- | --- |
|  | **УТВЕРЖДЕНА**  Приказом Председателя  РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля  Министерства здравоохранения  Республики Казахстан»  от «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 202 г.  №\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

[Торговое название], 875 мг/125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

2.1 Общее описание

Амоксициллин (в виде амоксициллина тригидрата), кислота клавулановая (в виде калия клавуланата)

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

*активные вещества:* амоксициллин (в виде амоксициллина тригидрата) 875 мг,

кислота клавулановая (в виде калия клавуланата) 125 мг

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: [СОГЛАСНО НД РК И ПРИЛОЖЕНИЯ 17 ПРИКАЗА 10]

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

[оПИСАНИЕ СОГЛАСНО нд рк]

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

**4.1** **Показания к применению**

* острый бактериальный синусит (при подтвержденном диагнозе)
* острый средний отит
* обострение хронического бронхита (при подтвержденном диагнозе)
* внебольничная пневмония
* цистит
* пиелонефрит
* инфекции кожи и мягких тканей
* воспаление подкожной клетчатки – целлюлит, укусы животных, острые абсцессы и флегмоны челюстно-лицевой области
* инфекции костей и суставов (остеомиелит)

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по соответствующему применению антибактериальных средств

**4.2 Режим дозирования и способ применения**

**Режим дозирования**

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

При выборе дозы препарата [Торговое название], выбранной для лечения отдельной инфекции, необходимо принять к сведению:

- ожидаемые патогены и их вероятная восприимчивость к антибактериальным препаратам (см. раздел 4.4)

- степень тяжести и локализацию инфекции

- возраст, массу тела и состояние функции почек пациента

При необходимости следует рассматривать применение альтернативных лекарственных форм препарата [Торговое название] (например, тех, которые обеспечивают более высокие дозы амоксициллина и/или различные соотношения амоксициллина к клавулановой кислоте) (см. 4.4 и 5.1).

*Для взрослых и детей весом> 40 кг*, данный состав препарата [Торговое название] обеспечивает общую суточную дозу 1750 мг амоксициллина/250 мг клавулановой кислоты при приеме 2 раза в сутки и 2625 мг амоксициллина/375 мг клавулановой кислоты при приеме 3 раза в сутки при назначении в соответствии с рекомендациями ниже.

*Для детей весом менее 40 кг* данный состав препарата [Торговое название] обеспечивает максимальную суточную дозу 1000-2800 мг амоксициллина/143-400 мг клавулановой кислоты при назначении в соответствии с рекомендациями ниже.

Если принимается решение о приеме более высокой суточной дозы амоксициллина, рекомендуется выбрать другой препарат [Торговое название], чтобы избежать введения излишне высоких суточных доз клавулановой кислоты (см. раздел 4.4).

Продолжительность терапии должна определяться реакцией пациента на проводимое лечение. Некоторые инфекции (например, остеомиелит) требуют более длительного лечения.

Продолжительность лечения не должна превышать 14 дней без пересмотра клинической ситуации (см. раздел 4.4 относительно продленной терапии).

*Взрослые и дети> 40 кг, рекомендуемые дозы:*

|  |  |
| --- | --- |
| Стандартная доза (при всех показаниях) | 1 таблетка 875 мг/125 мг 2 раза в сутки |
| Повышенная доза (при тяжелых инфекциях, таких как средний отит, синусит, инфекции нижних дыхательных путей и инфекции мочевыводящих путей) | 1 таблетка 875 мг/125 мг 3 раза в сутки |

***Особые группы пациентов***

*Дети ˂40 кг:*

Для лечения детей [Торговое название] может применяться в форме таблеток, суспензии или педиатрических саше.

Рекомендуемый режим дозирования у детей:

• от 25 мг/3,6 мг/кг/день до 45 мг/6,4 мг/кг/день в виде двух разделенных доз;

• до 70 мг/10 мг/кг/день в виде двух разделенных доз может рассматриваться при некоторых инфекциях (таких как средний отит, синусит и инфекции нижних дыхательных путей).

Детям с массой тела менее 25 кг нельзя принимать [Торговое название] таблетки, 875 мг/125 мг т.к. таблетки нельзя делить.

**В таблице ниже представлены полученные дозы (мг/кг массы тела) у детей с массой тела от 25 до 40 кг при приеме одной таблетки 875 мг/125 мг**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Масса тела [кг] | 40 | 35 | 30 | 25 | Рекомендуемая разовая доза [мг/кг тела вес] (см. выше) |
| Амоксициллин [мг/кг тела вес] на один | 21.9 | 25.0 | 29.2 | 35.0 | 12,5 – 22,5  (до 35) |
| Клавулановая кислота  [мг/кг массы тела] на разовую дозу (1планшет) | 3.1 | 3.6 | 4.2 | 5.0 | 1,8 – 3,2  (до 5) |

Для лечения детей с массой тела менее 25 кг и младше 6 лет рекомендуется назначать [Торговое название] в форме суспензии или педиатрических саше.

Данные о применении доз амоксициллина / клавулановой кислоты в соотношении 7:1 в дозах более 45 мг/6.4 мг на кг массы тела в сутки у детей младше 2-х лет отсутствуют.

Нет клинических данных о применении амоксициллина / клавулановой кислоты в соотношении 7:1 у детей в возрасте до 2-х месяцев. В связи с этим не представляется возможным дать рекомендации по дозированию у данной группы пациентов.

*Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

У пациентов с печеночной недостаточностью рекомендуется соблюдать осторожность, а также необходим регулярный мониторинг функции печени (см. 4.3 и 4.4).

*Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с клиренсом креатинина (CrCl) более 30 мл / мин коррекция дозы не требуется.

У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл / мин применение амоксициллина / клавулановой кислоты в соотношении 7:1 не рекомендуется в связи с отсутствием рекомендаций по корректированию дозы.

**Способ применения**

Препарат [Торговое название] предназначен для перорального применения.

Препарат [Торговое название] следует принимать во время приема пищи, чтобы минимизировать потенциальную желудочно-кишечную непереносимость. Таблетки нужно проглатывать целиком, запивая водой**,** нельзя разжевывать, измельчать или делить таблетку на части. Чтобы снизить риск удушья, детям нельзя проглатывать более одной таблетки за раз.

**4.3 Противопоказания**

* гиперчувствительность к пенициллинам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
* тяжелая реакция гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) в анамнезе к другим бета-лактамным антибиотикам (цефалоспоринам, карбапенемам или монобактамам)
* желтуха или нарушение функции печени, развившиеся на фоне приема комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты (см. раздел 4.8)

**4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

Перед началом терапии амоксициллин/клавулановой кислотой, необходимо собрать подробный анамнез относительно наличия реакций гиперчувствительности к пенициллинам, цефалоспоринам или другим бета-лактамным антибиотикам (см. раздел 4.3 и 4.8).

Были получены сообщения о развитии серьезных, иногда летальных реакций гиперчувствительности (включая анафилактоидные и тяжелые кожные нежелательные реакций), у пациентов, получающих терапию пенициллином. Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса, серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда (см. раздел 4.8). Эти реакции более вероятны у лиц с гиперчувствительностью к пенициллину в анамнезе и у лиц с атопией. В случае возникновения аллергической реакции терапию амоксициллином/клавулановой кислотой следует прекратить и назначить соответствующую альтернативную терапию.

В случае если инфекция вызвана чувствительными к амоксициллину микроорганизмами, следует рассмотреть возможность перехода с амоксициллина / клавулановой кислоты на амоксициллин в соответствии с официальными рекомендациями.

При высоком риске устойчивости возбудителя к бета-лактамным антибиотикам не следует применять препарат [Торговое название]. Не рекомендуется применять препарат для лечения резистентных к пенициллину инфекций, вызванных *S. pneumoniae*.

У пациентов с нарушением функции почек и у пациентов, принимающих высокие дозы препарата, возможно возникновение судорог.

Следует избегать применения амоксициллина/клавулановой кислоты при подозрении на инфекционный мононуклеоз, ввиду возможности возникновения кореподобной сыпи (на амоксициллин).

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

Длительное использование может иногда привести к чрезмерному росту невосприимчивых микроорганизмов (см. раздел 4.8).

Возникновение в начале лечения лихорадочной генерализованной эритемы, связанной с пустулами, может быть симптомом острого генерализованного экзантемного пустулеза (ОГЭП) (см. раздел 4.9). Эта реакция требует отмены [Торговое название] и является противопоказанием для последующего приема амоксициллина. Амоксициллин/клавулановую кислоту следует применять с осторожностью у пациентов с признаками печеночной недостаточности (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.8).

Случаи появления нарушений функции печени были зарегистрированы в основном у мужчин и пожилых пациентов, довольно редко встречались у детей, которые принимали препарат в течение длительного периода времени. Признаки и симптомы обычно развиваются во время или сразу после начала лечения, но в некоторых случаях могут проявляться только через несколько недель после прекращения терапии. Эти симптомы обычно обратимы. Поражения печени могут быть тяжелыми, и в крайне редких случаях сообщалось о летальном исходе. Они почти всегда возникали у пациентов с серьезным основным заболеванием или при одновременном приеме лекарственных средств, воздействующих на печень (см. раздел 4.8).

Сообщалось о развитии антибиотикоассоциированного колита при применении почти всех антибактериальных препаратов, включая амоксициллин, и его тяжесть может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Поэтому важно учитывать этот диагноз у пациентов с диареей во время или после введения любых антибиотиков. В случае развития антибиотикоассоциированного колита следует немедленно прекратить прием амоксициллина/клавулановой кислоты, проконсультироваться с врачом и начать соответствующую терапию. Применение препаратов, подавляющих перистальтику, в этой ситуации противопоказано.

Синдром лекарственно-индуцированного энтероколита (DIES) чаще всего наблюдался у детей, получавших амоксициллин/клавуланат (см. раздел 4.8 «Нежелательные реакции»). DIES – аллергическая реакция с ведущим симптомом затяжной рвоты (через 1-4 часа после применения препарата) при отсутствии аллергических кожных или респираторных симптомов. Дополнительные симптомы могут включать боль в животе, диарею, гипотензию или лейкоцитоз с нейтрофилией. Были тяжелые случаи, включая прогрессирование до шока.

При длительной терапии рекомендуется периодическая оценка функций систем и органов, включая функцию почек, печени и кроветворения.

У пациентов, получавших амоксициллин/клавулановую кислоту, редко сообщалось об удлинении протромбинового времени. При одновременном назначении антикоагулянтов следует проводить соответствующий мониторинг. Для поддержания желаемого уровня антикоагулянтов может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов (см. разделы 4.5 и 4.8).

У пациентов с нарушением функции почек дозу следует корректировать в зависимости от степени нарушения (см. раздел 4.9)

У пациентов со сниженным диурезом очень редко наблюдалась кристаллурия (включая острую почечную недостаточность), преимущественно при парентеральной терапии. Во время введения высоких доз амоксициллина целесообразно поддерживать адекватное потребление жидкости и диуреза, чтобы уменьшить возможность амоксициллиновой кристаллурии. У пациентов с катетерами мочевого пузыря следует регулярно проверять проходимость (см. раздел 4.9).

Во время лечения амоксициллином следует использовать методы ферментативной глюкозооксидазы при каждом тестировании на наличие глюкозы в моче, поскольку при использовании неферментативных методов могут быть получены ложноположительные результаты.

Присутствие клавулановой кислоты в препарате [Торговое название] может вызывать неспецифическое связывание IgG и альбумина мембранами эритроцитов, что приводит к ложноположительному результату теста Кумбса.

Имеются сообщения о положительных результатах теста с использованием теста Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA у пациентов, получавших амоксициллин/клавулановую кислоту, у которых впоследствии не было обнаружено аспергиллезной инфекции. Сообщалось о перекрестных реакциях с полисахаридами и полифуранозами, не относящимися к Aspergillus, с помощью теста Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA. Поэтому положительные результаты тестов у пациентов, получающих амоксициллин/клавулановую кислоту, следует интерпретировать с осторожностью и подтверждать другими методами диагностики.

Это лекарство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть практически не содержит натрия.

**4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

*Пероральные антикоагулянты*

Пероральные антикоагулянты и пенициллиновые антибиотики широко использовались в практике без отчетов о взаимодействии. Однако в литературе есть случаи повышенного международного нормализованного отношения у пациентов, находившихся на терапии аценокумаролом или варфарином, которым назначен курс амоксициллина. Если совместная терапия необходима, протромбиновое время или нормализованное соотношение должны тщательно контролироваться с последующим добавлением или прекращением амоксициллина. Кроме того, может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов (см. раздел 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.

*Микофенолат мофетил*

У пациентов, получающих лечение микофенолата мофетилом, после начала применения перорального амоксициллина с клавулановой кислотой может снижаться предозовая концентрация активного метаболита микофеноловой кислоты примерно на 50%. Это изменение предозового уровня может не полностью соответствовать изменению общей экспозиции микофеноловой кислоты. Следовательно, изменение дозировки микофенолата мофетила обычно не требуется, если отсутствует клиническое подтверждение дисфункции трансплантата. Тем не менее, следует проводить тщательный мониторинг во время применения комбинации и вскоре после лечения антибиотиками.

**4.6 Фертильность, беременность и лактация**

*Беременность*

Доклинические исследования не показали прямого или косвенного вредного воздействия на развитие беременности, эмбриона/плода, роды или послеродовое развитие. Ограниченные данные об использовании комбинации амоксициллина/ клавулановой кислоты во время беременности у людей не указывают на повышенный риск врожденных пороков развития. В единичном исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическая терапия амоксициллином/клавулановой кислотой может быть связана с повышением риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Не следует применять препарат во время беременности, за исключением тех случаев, когда применение было назначено врачом.

*Кормление грудью*

Оба действующих вещества выделяются в грудное молоко. За исключением возможности развития сенсибилизации, диареи или кандидоза слизистых оболочек полости рта, связанных с проникновением в грудное молоко следовых количеств действующих веществ препарата [Торговое название] никаких других неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, не наблюдалось. В случае возникновения неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, необходимо прекратить грудное вскармливание. Препарат [Торговое название] можно применять во время грудного вскармливания, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

*Фертильность*

Данные отсутствуют.

**4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

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

**4.8 Нежелательные реакции**

Нежелательные реакции были классифицированы по частоте с использованием следующих диапазонов и обозначений*: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ от 1/100 до <1/10), нечасто (≥ от 1/1000 до <1/100), редко (≥ 1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*.

|  |  |
| --- | --- |
| Инфекции и инвазии | |
| Кандидоз кожных и слизистых покровов | Часто |
| Быстрый рост нечувствительных микроорганизмов | Частота неизвестна |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | |
| Обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения | Редко |
| Тромбоцитопения | Редко |
| Обратимый агранулоцитоз | Частота неизвестна |
| Гемолитическая анемия | Частота неизвестна |
| Увеличение времени кровотечения и индекса протромбинового времени1 | Частота неизвестна |
| Нарушения иммунной системы10 | |
| Ангионевротический отек | Частота неизвестна |
| Анафилаксия | Частота неизвестна |
| Транзиторная сывороточно-подобная анафилаксия | Частота неизвестна |
| Аллергический васкулит | Частота неизвестна |
| Нарушения нервной системы | |
| Головокружение | Нечасто |
| Головная боль | Нечасто |
| Обратимая повышенная активность | Частота неизвестна |
| Судороги 2 | Частота неизвестна |
| Асептический менингит | Частота неизвестна |
| Желудочно-кишечные расстройства | |
| Диарея | Очень часто |
| Тошнота3 | Часто |
| Рвота | Часто |
| Нарушение пищеварения | Нечасто |
| Антибиотико-ассоциированный колит 4 | Частота неизвестна |
| Черный волосатый язык | Частота неизвестна |
| Синдром энтероколита, индуцированного лекарственным препаратом | Частота неизвестна |
| Острый панкреатит | Частота неизвестна |
| Гепатобилиарные расстройства | |
| Умеренное повышение уровня печеночных ферментов АЛТ/АСТ 5 | Нечасто |
| Гепатит 6 | Частота неизвестна |
| Холестатическая желтуха 6 | Частота неизвестна |
| Заболевания кожи и подкожной клетчатки7 | |
| Кожная сыпь | Нечасто |
| Зуд | Нечасто |
| Крапивница | Нечасто |
| Многоформная эритема | Редко |
| Синдром Стивенса-Джонсона | Частота неизвестна |
| Токсический эпидермальный некролиз | Частота неизвестна |
| Буллезный эксфолиативный дерматит | Частота неизвестна |
| Острый генерализованный экзантемный пустулез (AGEP)9 | Частота неизвестна |
| Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) | Частота неизвестна |
| IgA зависимый линейный дерматоз | Частота неизвестна |
| Почечные и мочевые расстройства | |
| Интерстициальный нефрит | Частота неизвестна |
| Кристаллурия8, включая острое повреждение почек | Частота неизвестна |
| Сердечные расстройства | |
| Синдром Коуниса (см. раздел 4.4) | Частота неизвестна |
| 1 см. раздел 4.4.  2 см. раздел 4.4.  3 Тошнота чаще связана с более высокими пероральными дозами. Если желудочно-кишечные реакции очевидны, их можно уменьшить, принимая амоксициллин/клавулановую кислоту во время пищи.  4 Включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит (см. раздел 4.4)  5 У пациентов, получавших лечение бета-лактамными антибиотиками, было отмечено умеренное повышение уровня АСТ и/или АЛТ, но значимость этих результатов неизвестна.  6 Эти явления были отмечены при применении других пенициллинов и цефалоспоринов (см. раздел 4.4).  7 В случае возникновения какой-либо реакции гиперчувствительного дерматита лечение следует прекратить (см. раздел 4.4).  8 см. раздел 4.9.  9 см. раздел 4.4.  10 см. разделы 4.3 и 4.4. | |

**Сообщение о нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

<http://www.ndda.kz>

**4.9 Передозировка**

*Симптомы:* возможны желудочно-кишечные расстройства и нарушения водно-электролитного баланса.

При назначении препарата [Торговое название] пациентам со сниженной функцией почек или при использовании высоких доз возможно развитие судорог.

Возможно осаждение амоксициллина на пузырных катетерах, особенно после назначения высоких доз путем внутривенного введения (см. раздел 4.4).

Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводящая к почечной недостаточности.

*Лечение:* проведение симптоматической терапии, коррекция водно-электролитного баланса. Препарат [Торговое название] выводится из крови с помощью гемодиализа.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного применения. Бета-лактамные антибактериальные препараты, пенициллины. Пенициллины, в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз. Амоксициллин и ингибитор бета-лактамазы.

Код АТХ J01CR02

*Механизм действия*

Амоксициллин – это полусинтетический (бета-лактамный) антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Амоксициллин разрушается под действием бета-лактамаз и не действует на микроорганизмы, которые продуцируют этот фермент.

Механизм действия амоксициллина заключается в ингибировании биосинтеза пептидогликанов клеточной стенки бактерии, что обычно приводит к лизису и смерти клетки.

*Клавулановая кислота –* это бета-лактам, структурно родственный пенициллинам, который обладает способностью инактивировать широкий спектр ферментов — бета-лактамаз, обычно обнаруживаемых у микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспоринам. Он инактивирует некоторые ферменты бета-лактамаз, тем самым предотвращая инактивацию амоксициллина. Клавулановая кислота сама по себе не оказывает клинически значимого антибактериального эффекта.

*Фармакокинетическая/фармакодинамическая связь*

Время превышения минимальной ингибирующей концентрации (T>MIC) считается основным определяющим фактором эффективности для амоксициллина.

*Механизм развития резистентности*

Существует 2 механизма развития резистентности к амоксициллину/клавулановой кислоты

- инактивация бактериальными бета-лактамазами, которые нечувствительны к воздействию клавулановой кислоты, включая классы B, C, D;

- деформация пенициллин-связывающего белка, что приводит к уменьшению аффинности антибиотика по отношению к микроорганизму;

Непроницаемость бактериальной стенки, а также механизмы помпы могут вызывать или способствовать развитию резистентности, особенно у грамотрицательных микроорганизмов.

*Контрольные точки*

Пороговые значения МПК для амоксициллина/клавулановой кислоты соответствуют значениям Европейского комитета по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Микроорганизмы | Пределы чувствительности (мкг/мл) | | |
|  | Чувствительность | Промежуточная чувствительность | Устойчивость |
| *Haemophilus influenzae1* | ≤ 1 | - | > 1 |
| *Moraxella catarrhalis* **1** | ≤ 1 | - | > 1 |
| *Staphylococcus aureus2* | ≤ 2 | - | > 2 |
| Коагулазо-отрицательные стафилококки 2 | ≤ 0,25 |  | > 0,25 |
| *Enterococcus* **1** | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| *Streptococcus A, B, C, G5* | ≤ 0,25 | - | > 0,25 |
| *Streptococcus pneumoniae3* | ≤ 0,5 | 1-2 | > 2 |
| Энтеробактерии **1,4** | - | - | > 8 |
| Грамотрицательные анаэробы**1** | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| Грамположительные анаэробы**1** | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| Не видоспецифические предельные значения1 | ≤ 2 | 4-8 | > 8 |
| *1 Полученные значения соответствуют концентрациям амоксициллина. Для оценки чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты 2 мг/л.*  *2 Полученные значения соответствуют концентрациям оксациллина.*  *3 Предельные значения в таблице основаны на пределах чувствительности к ампициллину.*  *4 Предел резистентности R>8 мг/л гарантирует антибиотико­резистентность всех выделенных изолятов с механизмами резистентности.*  *5 Предельные значения в таблице основаны на пределах чувствительности к бензилпенициллину.* | | | |

Распространенность резистентности может варьироваться от географического местоположения и времени для отдельных видов. Перед назначением препарата по возможности необходимо оценить чувствительность штаммов в соответствии с местными данными. При необходимости следует обратиться за консультацией к эксперту, когда местная распространенность резистентности такова, что польза применения препарата, по крайней мере, при некоторых типах инфекций является сомнительной.

***Высокочувствительные возбудители***

Грамположительные аэробы

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (чувствительные к метициллину)£

*Коагулазанегативные стафилококки* (чувствительные к метициллину)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*1

*Streptococcus pyogenes* и другие бета-гемолитические стрептококки

группа *Streptococcus viridans*

Грамотрицательные аэробы

*Capnocytophaga spp.*

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenza*

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

Анаэробные микроорганизмы

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella spp.*

***Микроорганизмы с возможной приобретенной резистентностью***

Грамположительные аэробы

*Enterococcus faecium\**

Грамотрицательные аэробы

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumonia*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

***Микроорганизмы с природной резистентностью:***

Грамотрицательные аэробы

*Acinetobacter species*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter species*

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia species*

*Pseudomonas species*

*Serratia species*

*Stenotrophomonas maltophilia*

Прочие:

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetti*

*Mycoplasma pneumoniae*

*\** Природная чувствительность при отсутствии приобретенной резистентности.

£ Все метициллин-резистентные стафилококки устойчивы к амоксициллин/клавулановая кислота.

1 За исключением штаммов *Streptococcus pneumoniae*, резистентных к пенициллинам*.* см. разделы 4.2 и 4.4).

*2* Штаммы с пониженной восприимчивостью были зарегистрированы в некоторых странах ЕС с частотой более 10%.

**5.2 Фармакокинетические свойства**

*Абсорбция*

Амоксициллин и клавуланат хорошо растворяются в водных растворах с физиологическим значением рН, быстро и полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта после перорального приема. Всасывание амоксициллина и клавулановой кислоты оптимально в случае приема препарата в начале еды. После приема препарата внутрь его биодоступность составляет 70%. Профили обоих компонентов препарата схожи и достигают пиковой концентрации в плазме (Тmax) примерно за 1 час. Концентрация амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке крови одинакова как в случае совместного применения амоксициллина и клавулановой кислоты, так и каждого компонента по отдельности.

Ниже представлены фармакокинетические результаты исследования, в котором амоксициллин/клавулановая кислота (таблетки 875 мг/125 мг два раза в день) вводили натощак группам здоровых добровольцев.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Средние значения (± SD) фармакокинетических параметров | | | | | |
| Введенное активное вещество (вещества) | Доза | Cmax | Tmax \* | AUC (0-24h) | T 1/2 |
| (мг) | (µg/мл) | (h) | (µg.h/мл) | (h) |
| Амоксициллин | | | | | |
| AMX/CA  875 мг/125 мг | 875 | 11.64  ±2.78 | 1.50  (1.0-2.5) | 53.52  ±12.31 | 1.19  ±0.21 |
| Клавулановая кислота | | | | | |
| AMX/CA  875 мг/125 мг | 125 | 2.18  ±0.99 | 1.25  (1.0-2.0) | 10.16  ±3.04 | 0.96  ±0.12 |
| AMX – амоксициллин, CA – клавулановая кислота  \*  Медиана (диапазон) | | | | | |

При применении препарата [Торговое название] концентрация амоксициллина в сыворотке крови сходна с таковой при пероральном приеме эквивалентных доз при монотерапии амоксициллином.

*Распределение*

Связывание амоксициллина и клавулановой кислоты с белками плазмы умеренное: 25 % для клавулановой кислоты и 18 % для амоксициллина. Видимый объем распределения составляет около 0,3-0,4 л/кг для амоксициллин и около 0,2 л/кг для клавулановой кислоты.

После в/в введения амоксициллин и клавулановая кислота обнаружены в желчном пузыре, брюшине, коже, жировой ткани, мышечной ткани, синовиальной и перитонеальной жидкости, желчи и гное. Амоксициллин не проникает в достаточной степени в спинномозговую жидкость.

В исследованиях на животных не выявлено каких-либо доказательств значительной кумуляции компонентов препарата в тканях организма. Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, может обнаруживаться в грудном молоке. Незначительное количество клавулановой кислоты также может быть определено в грудном молоке (см. раздел 4.6).

Установлено, что как амоксициллин, так и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер (см. раздел 4.6).

*Биотрансформация*

Амоксициллин частично выделяется с мочой в виде неактивной пенициллиновой кислоты в количестве, эквивалентном 10-25 % от принятой дозы. Клавулановая кислота в организме подвергается интенсивному метаболизму и выделяется с мочой и калом, а также в виде углекислого газа через выдыхаемый воздух.

*Элиминация*

Амоксициллин выводится, главным образом, почками, тогда как клавулановая кислота - посредством как почечного, так и внепочечного механизмов. После однократного приема внутрь одной таблетки 250 мг/125 мг или 500 мг/125 мг приблизительно 60-70 % амоксициллина и 40-65 % клавулановой кислоты в течение первых 6 ч выводится с мочой в неизмененном виде.

Различные исследования показали, что экскреция с мочой составляет 50-85% для амоксициллина и 27-60% для клавулановой кислоты в течение 24 часов. В случае клавулановой кислоты наибольшее количество препарата выводится в течение первых 2 ч после приема.

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

*Возраст*

Период полувыведения амоксициллина похож у детей в возрасте около 3 месяцев до 2 лет и детей старшего возраста и взрослых. Для очень маленьких детей (в том числе недоношенных новорожденных) в первую неделю жизни интервал между приемами не должен превышать прием два раза в день из-за незрелости путей выведения через почки. Ввиду того, что пожилые пациенты чаще всего имеют сниженную функцию почек, необходимо с осторожностью подбирать дозу, а также контролировать функцию почек.

*Пол*

После перорального приема комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты здоровыми мужчинами и женщинами существенного влияния на фармакокинетику амоксициллина или клавулановой кислоты оказано не было.

*Нарушение функции почек*

Общий сывороточный клиренс комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты уменьшается пропорционально с уменьшением почечной функции. Снижение клиренса препарата более выражено для амоксициллина, чем для клавулановой кислоты, так как большая часть амоксициллина выводится через почки. Поэтому дозы при почечной недостаточности должны предотвращать чрезмерное накопление амоксициллина при сохранении соответствующих уровней клавулановой кислоты (см. раздел 4.2).

*Нарушение функции печени*

Следует с осторожностью назначать дозы, а также регулярно контролировать функцию печени у пациентов с нарушением функции печени.

**5.3. Данные доклинической безопасности**

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлены.

Имеются следующие нежелательные реакции, не обнаруженные в клинических исследованиях, но выявленные у животных при воздействии ЛП в дозах (раздражение желудка, рвота и изменение цвета языка), схожих с дозами, примененными в клинических исследованиях, что может иметь клиническую значимость.

Исследования канцерогенности амоксициллина/ клавулановой кислоты или ее компонентов не проводились.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**6.1. Перечень вспомогательных веществ**

[согласно НД РК]

xxxxx

xxxxx

xxxxx

xxxxx

**6.2. Несовместимость**

Не применимо

**6.3 Срок годности**

[согласно НД РК]

Не применять по истечении срока годности!

**6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

[согласно НД РК]

Хранить в недоступном для детей месте!

**6.5 Форма выпуска и упаковки**

[согласно НД РК]

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

Нет особых требований.

**6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**7 ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

[Заполняется на национальном уровне]

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>