|  |
| --- |
|  |

«Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті» РММ төрағасының

20\_ ж. «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

№ \_\_\_\_\_ бұйрығымен

**БЕКІТІЛГЕН**

**ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

**1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ**

[Саудалық атауы] 875 мг/125 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

**2.** **САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

2.1. Жалпы сипаттамасы

Амоксициллин (амоксициллин тригидраты түрінде), клавулан қышқылы (калий клавуланаты түрінде).

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

*белсенді заттар:* 875 мг амоксициллин (амоксициллин тригидраты

түрінде),

125 мг клавулан қышқылы (калий клавуланаты

түрінде)

Дәрілік препараттың құрамында болуы ескерілетін қосымша заттар*:* [ҚР НҚ ЖӘНЕ 10 БҰЙРЫҚТЫҢ 17 ҚОСЫМШАСЫНА СӘЙКЕС

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 бөлімнен қараңыз.

**3.** **ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

[ҚР НҚ СӘЙКЕС СИПАТТАМА]

**4.** **КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР**

**4.1 Қолданылуы**

- жедел бактериялық синусит (расталған диагноз кезінде)

- жедел ортаңғы отит

- созылмалы бронхиттің өршуі (расталған диагноз кезінде)

- ауруханадан тыс пневмония

- цистит

- пиелонефрит

- тері мен жұмсақ тіндердің инфекциялары

- тері асты шелінің қабынуы - целлюлит, жәндіктер шаққанда, жедел абсцесстер мен жақсүйек-бет маңының флегмондары

- сүйектер мен буындар инфекциялары (остеомиелитте)

Бактерияға қарсы дәрілерді тиісінше қолдану бойынша ресми нұсқауларды назарға алу керек.

**4.2.** **Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

**Дозалау режимі**

Дозаның әрбір компоненті үшін жеке көрсетілетін жағдайларды қоспағанда, доза амоксициллин мен клавулан қышқылының құрамына қатысты біріктірілімде көрсетіледі.

Жеке инфекцияны емдеу үшін таңдалған [Саудалық атауы] препаратының дозасын таңдау кезінде келесілерді назарға алу қажет:

- күтілетін патогендер және олардың бактерияға қарсы дәрілерге ықтимал сезімталдығы (4.4 бөлімді қараңыз)

- инфекцияның ауырлығы және орналасқан жері

- пациенттің жасы, дене салмағы және бүйрек функциясының жағдайы

- Төменде көрсетілгендей пациенттің жасы, салмағы және бүйрек функциясы.

[Саудалық атауы] препаратын шығарудың баламалы түрлерін (мысалы, амоксициллиннің неғұрлым жоғары дозаларын және/немесе амоксициллиннің клавулан қышқылына әртүрлі арақатынасын қамтамасыз ететіндерді) қажетіне қарай қарастыру керек. (4.4 және 5.1 бөлімдерді қараңыз).

*Салмағы> 40 кг ересектер мен балалар үшін* препараттың бұл құрамы [Саудалық атауы] тәулігіне 2 рет қабылдаған кезде 1750 мг амоксициллин/250 мг клавулан қышқылының және төмендегі ұсынымдарға сәйкес тағайындаған кезде тәулігіне 3 рет қабылдаған кезде 2625 мг амоксициллин/375 мг клавулан қышқылының жалпы тәуліктік дозасын қамтамасыз етеді.

*40 кг-нан кем балалар үшін* [Саудалық атауы] препаратының осы құрамы төмендегі ұсынымдарға сәйкес тағайындалғанда 1000-2800 мг амоксициллин/143-400 мг клавулан қышқылының ең жоғары тәуліктік дозасын қамтамасыз етеді. (4.4 бөлімді қараңыз)

*Салмағы 40 кг-нан аз балалар үшін* препараттың бұл құрамы [Саудалық атауы] төмендегі ұсыныстарға сәйкес тағайындалған кезде 1000-2800 мг амоксициллин/143-400 мг клавулан қышқылының ең жоғары тәуліктік дозасын қамтамасыз етеді. (ұзартылған емге қатысты 4.4 бөлімді қараңыз).

*Ересектер мен балалар > 40 кг: ұсынылатын дозалар:*

|  |  |
| --- | --- |
| Стандартты доза (барлық көрсетілімдерде) | 1 таблетка 875 мг/125 мг тәулігіне 2 рет |
| Жоғары доза (отит, синусит, төменгі тыныс жолдарының инфекциясы, несеп шығару жолдарының инфекциясы секілді ауыр инфекцияларда) | 1 таблетка 875 мг/125 мг тәулігіне 3 рет |

***Пациенттердің ерекше топтары***

*˂ 40 кг балалар:*

Балаларды емдеу үшін [Саудалық атауы] таблетка, суспензия немесе педиатриялық саше түрінде қолданылуы мүмкін.

Балаларда ұсынылатын дозалау режимі:

* күніне 25 мг/3,6 мг/кг-нан 45 мг/6,4 мг/кг-ға дейін екі бөлінген доза түрінде;
* кейбір инфекциялар кезінде (мысалы, ортаңғы отит, синусит және төменгі тыныс жолдарының инфекциялары) күніне 70 мг/10 мг/кг дейін екі бөлінген доза ретінде қарастырылуы мүмкін.

Дене салмағы 25 кг-нан аз балаларға [Саудалық атауы] 875 мг/125 мг таблеткалардың бөлінбеуіне байланысты оларды қабылдауға болмайды.

**Төмендегі кестеде дене салмағы 25-тен 40 кг-ға дейінгі балаларда 875 мг/125 мг бір таблетка қабылдаған кезде алынған дозалар (мг/кг дене салмағы) көрсетілген**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Дене салмағы [кг] | 40 | 35 | 30 | 25 | Ұсынылатын бірреттік доза [дене салмағының мг/кг] (жоғарыдан қараңыз) |
| Амоксициллин [мг/кг дене салмағына] бір реттік дозаға | 21.9 | 25.0 | 29.2 | 35.0 | 12,5 – 22,5  ( 35 дейін) |
| Клавулан қышқылы [мг/кг дене салмағына] бір реттік дозаға (1 планшет) | 3.1 | 3.6 | 4.2 | 5.0 | 1,8 – 3,2  (5 дейін) |

Дене салмағы 25 кг-нан аз және 6 жасқа дейінгі балаларды емдеу үшін суспензия немесе педиатриялық саше түрінде [Саудалық атауы] тағайындау ұсынылады.

2 жасқа дейінгі балаларда амоксициллин / клавулан қышқылының дозаларын тәулігіне дене салмағының әр кг-на 45 мг/6.4 мг артық дозада 7:1 қатынаста қолдану туралы деректер жоқ.

2 айлық жасқа толмаған балалларда амоксициллин / клавулан қышқылын 7:1 қатынаста қолдану туралы деректер жоқ.Осыған байланысты пациенттердің бұл тобында дозалау бойынша ұсыныстарды беру мүмкін емес**.**

*Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

*Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде сақ болу ұсынылады, сонымен қатар бауыр функциясын үнемі бақылау қажет. (4.3 және 4.4 бөлімдерді қараңыз).

*Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Креатинин клиренсі (CrCl) 30 мл / мин-ден асатын пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

Креатинин клиренсі 30 мл / мин кем пациенттерде амоксициллин / клавулан қышқылын 7:1 қатынаста қолдану дозаны түзету бойынша ұсынымдардың болмауына байланысты ұсынылмайды.

***Қолдану тәсілі***

[Саудалық атауы] препараты пероральді қолдануға арналған.

Потенциалды асқазан-ішек жақпаушылығын азайту үшін [Саудалық атауы] препаратын тамақтану кезінде қабылдау керек. Таблеткаларды сумен тұтастай жұту керек, шайнауға, ұнтақтауға немесе бөліктерге бөлуге болмайды. Тұншығу қаупін азайту үшін балаларға бір уақытта бірнеше таблетканы жұтуға болмайды.

**4.3.** **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- пенициллиндер немесе препараттың кез келген компонентіне аса жоғары сезімталдық

- анамнезінде басқа бета-лактамды антибиотиктерге (цефалоспориндер, карбапенемдер немесе монобактамдар) жедел аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакциясы (мысалы, анафилаксия)

- амоксициллин/клавулан қышқылы біріктірілімін қабылдау аясында дамыған сарғаю немесе бауыр функциясының бұзылуы (4.8 бөлімді қараңыз).

**4.4.** **Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары**

Амоксициллин/клавулан қышқылымен емдеуді бастар алдында пенициллиндерге, цефалоспориндерге немесе басқа бета-лактамдық антибиотиктерге аса жоғары сезімталдықтың алдыңғы реакцияларына қатысты толық анамнезді жинау қажет. (4.3 және 4.8 бөлімдерді қараңыз).

Бұл реакциялар анамнезінде пенициллинге аса жоғары сезімталдығы бар адамдарда және атопиясы бар адамдарда жиі кездеседі. Аллергиялық реакция пайда болған жағдайда амоксициллин/клавулан қышқылымен емдеуді тоқтатып, тиісті баламалы терапияны тағайындау керек (4.8 бөлімді қараңыз).

Егер инфекция амоксициллинге сезімтал микроорганизмдерден туындаған болса, ресми ұсыныстарға сәйкес амоксициллин / клавулан қышқылынан амоксициллинге ауысу мүмкіндігін қарастырған қажет.

Бета-лактамды антибиотиктерге қоздырғыш төзімділігінің жоғары қаупі кезінде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қолдануға болмайды. Препаратты *S. pneumoniae* туындаған пенициллинге резистентті инфекцияларды емдеу үшін қолдану ұсынылмайды.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде және препараттың жоғары дозаларын қабылдайтын пациенттерде құрысулар пайда болуы мүмкін.

Инфекциялық мононуклеозға күдік болан кезде қызылша бөртпенің (амоксициллинге) пайда болу мүмкіндігіне байланысты амоксициллин/клавулан қышқылын қолданудан аулақ болу керек.

Амоксициллинмен емдеу кезінде аллопуринолды бір мезгілде қолдану терінің аллергиялық реакцияларының ықтималдығын арттыруы мүмкін.

Ұзақ мерзімді пайдалану кейде сезімтал емес микроорганизмдердің шамадан тыс өсуіне әкелуі мүмкін (4.8 бөлімді қараңыз).

Емдеудің басында пустулалармен байланысты қызбалық жайылған эритеманың пайда болуы жедел жайылған экзантематозды пустулездің (ЖЖЭП) симптомы болуы мүмкін. (4.9 бөлімді қараңыз).Бұл реакция [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын енгізуді тоқтатуды талап етеді және амоксициллиннің кез келген кейінгі енгізілуіне қарсы көрсетімді болып табылады.

Амоксициллин/клавулан қышқылын бауыр жеткіліксіздігінің белгілері бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек. (4.2, 4.3 және 4.8 бөлімдерді қараңыз).

Бауыр функциясының бұзылу жағдайлары негізінен ер адамдарда және егде жастағы пациенттерде тіркелген және препаратты ұзақ уақыт қабылдаған балаларда өте сирек кездеседі. Белгілер мен симптомдар әдетте терапияны бастағанда немесе одан кейін бірден дамиды, бірақ кейбір жағдайларда емдеуді тоқтатқаннан кейін бірнеше аптадан кейін пайда болуы мүмкін. Бұл симтомдар әдетте қайтымды болады. Бауырдың зақымдануы ауыр болуы мүмкін және өте сирек жағдайларда өлім туралы хабарланды. Олар дерлік ауыр негізгі бар пациенттерде немесе бауырға әсер ететін препараттарды қабылдау кезінде пайда болды. (4.8 бөлімді қараңыз).

Амоксициллинді қоса алағанда, барлық дерлік бактерияға қарсы препараттарды қолданғанда антибиотикпен байланысты колиттің дамуы туралы хабарланды және оның ауырлығы жеңілден өмірге қауіп төндіретінге дейін болуы мүмкін. Сондықтан осы диагнозды кез келген антибиотиктерді енгізу кезінде немесе одан кейін диареясы бар пациенттерде ескеру маңызды. Антибиотикке байланысты колит дамыған жағдайда амоксициллин/клавулан қышқылын қабылдауды дереу тоқтатып, дәрігермен кеңесіп, тиісті емді бастау керек. Бұл жағдайда перистальтиканы басатын дәрілерді қолдану қарсы көрсетімді.

Дәрілік индукцияланған энтероколит синдромы (DIES) көбінесе амоксициллин/клавуланатпен ем алған балаларда байқалды. Аллергиялық тері немесе респираторлық симптомдар болмаған кезде DIES- ұзаққа созылған құсудың жетекші симптомымен аллергиялық реакция (препаратты қолданудан 1-4 сағаттан кейін) байқалды. Қосымша симптомдарға іштің ауыруы, диарея, гипотензия немесе нейтрофилиямен лейкоцитоз кіруі мүмкін. Шокқа дейінгі үдеуді қоса алғанда ауыр жағдайлар орын алды. Ұзақ емдеу кезінде бүйрек, бауыр және қан түзу функцияларын қоса, ағзалар жүйесінің функцияларын мерзімді бағалау ұсынылады.

Амоксициллин/клавулан қышқылын қабылдаған пациенттерде протромбин уақытын ұзарту туралы сирек хабарланды. Антикоагулянттар бір уақытта тағайындалған кезде тиісті бақылауды жүргізу қажет. Антикоагулянттардың қажетті деңгейін демеу үшін пероральді антикоагулянттардың дозасын түзету қажет болуы мүмкін. (4.5 және 4.8 бөлімдердіқараңыз).

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде дозаны бұзылу дәрежесіне қарай түзетуді жүргізу керек. (4.9 бөлімді қараңыз)

Диурезі төмен пациенттерде негізінен парентеральді ем кезінде кристаллурия (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) өте сирек байқалды. Амоксициллиннің жоғары дозаларын енгізген кезде амоксициллин кристаллуриясы мүмкіндігін азайту мақсатында сұйықтықты барабар қабылдауды және диурезді сақтаған жөн. Қуық катетері бар пациенттерде өткізгіштікті үнемі тексеріп отыру керек. (4.9 бөлімді қараңыз)

Амоксициллинмен емдеу кезінде ферментативті емес әдістерді қолданғанда жалған оң нәтижелер болуы мүмкін болғандықтан, несептегі глюкозаның бар-жоғын әр тестілеген сайын ферментативті глюкоза оксидаза әдістерін қолдану керек.

[Саудалық атауы] препаратында клавулан қышқылының болуы Кумбс тестісінің жалған оң нәтижесіне әкелуі мүмкін IgG мен альбуминді эритроциттер жарғақшаларымен спецификалық емес байланысуды туындатуы мүмкін.

Амоксициллин/клавулан қышқылымен емделген, кейіннен аспергиллез инфекциясы анықталмаған пациенттерде Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA тестісін пайдаланумен тесттің оң нәтижелері туралы хабарламалар болды. Bio-Rad Laboratories platelia Aspergillus EIA тесті арқылы Aspergillus тиісті болмайтын полисахаридтермен және полифураноздармен айқаспалы реакциялар туралы хабарланды. Сондықтан амоксициллин / клавулан қышқылын қабылдайтын пациенттердегі тесттердің оң нәтижелерін сақтықпен түсіндіріп, басқа диагностикалық әдістермен растау керек.

Бұл дәрілік препараттың бір таблеткасындағы 1 ммольден (23 мг) аз натрий жоққа тең болып саналады.

**4.5.** **Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесулері**

*Пероральді антикоагулянттар*

Пероральді антикоагулянттар мен пенициллинді антибиотиктер тәжірибеде өзара әрекеттесу туралы есептерсіз кеңінен пайдаланылды. Алайда, әдебиеттерде амоксициллин курсы тағайындалған аценокумаролмен немесе варфаринмен емделген пациенттерде халықаралық қалыптасқан қатынастардың жоғарылағаны туралы жағдайлар бар. Егер бірлескен ем қажет болса, протромбин уақыты немесе қалыптасқан арақатынас амоксициллинді кейіннен қосумен немесе алып тастаумен мұқият бақылануы тиіс. Сонымен қатар, пероральді антикоагулянттардың дозасын түзету қажет болуы мүмкін (4.4 және 4.8 бөлімдерді қараңыз).

*Метотрексат*

Пенициллиндер уыттылықтың ықтимал жоғарылауын туындата отырып, метотрексаттың экскрециясын төмендетуі мүмкін.

*Пробенецид*

Амоксициллинді пробенецидпен бір мезгілде қабылдау ұсынылмайды. Пробенецид бүйрек өзекшелерінде амоксициллин секрециясын азайтады. Пробенецид пен амоксициллинді бір мезгілде қабылдау қандағы амоксициллин деңгейінің тұрақты және ұзақ жоғарылауына әкелуі мүмкін.

*Микофенолят мофетилі*

Микофенолат мофетилімен ем қабылдайтын пациенттерде клавулан қышқылы бар амоксициллинді пероральді қабылдауды бастағаннан кейін микофенол қышқылының белсенді метаболитінің (MPA) дозаға дейінгі концентрациясы шамамен 50% - ға төмендеуі мүмкін. Дозаға дейінгі деңгейдің бұл өзгерісі микофенол қышқылының жалпы экспозициясының өзгерісіне толығымен сәйкеспеуі мүмкін. Демек, трансплантат дисфункциясының клиникалық растауы болмаса, микофенолат мофетилінің дозасын өзгерту әдетте қажет болмайды. Дегенмен, біріктірілімдерді қолдану кезінде және антибиотиктермен емдегеннен кейін мұқият бақылауды жүргізу керек.

**4.6.** **Фертильділік, жүктілік және лактация**

*Жүктілік*

Клиникаға дейінгі зерттеулер жүктіліктің, эмбрионның/шарананың дамуына, босануға немесе босанғаннан кейінгі дамуға тікелей немесе жанама зиянды әсерін көрсеткен жоқ. Адамдарда жүктілік кезінде амоксициллин/клавулан қышқылының біріктірілімін пайдалану туралы шектеулі деректер туа біткен даму кемістіктерінің жоғары қаупін көрсетпейді.

Қағанақ қаыбғының мерзімінен бұрын жарылуы бар әйелдерде жүргізілген бір зерттеуде амоксициллин/клавулан қышқылымен профилактикалық ем жаңа туған нәрестелерде некроздық энтероколиттің даму қаупінің жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін екендігі анықталды. Препаратты дәрігер тағайындаған жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

*Емізу*

Екі белсенді зат емшек сүтіне шығарылады. [Саудалық атауы] препаратының әсер етуші заттарының іздік мөлшерінің емшек сүтіне енуімен байланысты ауыз қуысы шырышты қабықтарының сенсибилизациясының, диареясының немесе кандидозының даму мүмкіндігін қоспағанда, емшек еметін балаларда ешқандай басқа қолайсыз әсерлер байқалған жоқ. Емшек еметін балаларда жағымсыз әсерлер пайда болған жағдайда емшек емізуді тоқтату қажет. . [Саудалық атауы] препаратын, егер ана үшін болжамды пайдасы бала үшін ықтимал қауіптен жоғары болса, бала емізу кезінде қолдануға болады.

*Фертильділік*

Деректер жоқ.

**4.7.** **Көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

Препарат бас айналуды тудыруы мүмкін болғандықтан, пациенттерге көлік құралын басқару немесе қозғалатын механизмдермен жұмыс істеу кезіндегі сақтық шаралары туралы ескерту қажет.

**4.8.** **Жағымсыз реакциялар**

Жағымсыз реакциялар келесі диапазондар мен белгілерді пайдалана отырып, жиілігі бойынша жіктелген: *өте жиі (≥ 1/10), жиі (≥ 1/100-ден < 1/10-ға дейін), жиі емес (≥ 1/1000-нан < 1/100-ге дейін), сирек (≥ 1/10000-нан < 1/1000-ға дейін), өте сирек (< 1/10000), жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес*).

|  |  |
| --- | --- |
| Инфекциялар мен инвазиялар | |
| Тері және шырышты қабықтардың кандидозы | Жиі |
| Сезімтал емес микроорганизмдердің жылдам өсуі | Жиілігі белгісіз |
| Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар | |
| Қайтымды лейкопения (нейтропенияны қоса), тромбоцитопения | Сирек |
| Тромбоцитопения | Сирек |
| Қайтымды агранулоцитоз | Жиілігі белгісіз |
| Гемолиздік анемия | Жиілігі белгісіз |
| Қан кету уақытының және протромбин уақыты индексінің ұлғаюы1 | Жиілігі белгісіз |
| Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар 10 | |
| Ангионевроздық ісіну | Жиілігі белгісіз |
| Анафилаксия | Жиілігі белгісіз |
| Сарысу ауруына ұқсас анафилаксия синдромы | Жиілігі белгісіз |
| Аллергиялық васкулит | Жиілігі белгісіз |
| Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар | |
| Бас айналуы | Жиі емес |
| Бас ауыруы | Жиі емес |
| Қайтымды жоғары белсенділік | Жиілігі белгісіз |
| Құрысулар 2 | Жиілігі белгісіз |
| Асептикалық менингит | Жиілігі белгісіз |
| Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар | |
| Диарея | Өте жиі |
| Жүрек айнуы 3 | Жиі |
| Құсу | Жиі |
| Ас қорытудың бұзылуы | Жиі емес |
| Антибиотикпен астасқан колит 4 | Жиілігі белгісіз |
| Қара түкті тіл | Жиілігі белгісіз |
| Дәрілік препаратпен индукцияланған энтероколит синдромы | Жиілігі белгісіз |
| Жедел панкреатит | Жиілігі белгісіз |
| Гепатобилиарлық бұзылулар | |
| АЛТ/АСТ бауыр ферменттері деңгейінің орташа жоғарылауы 5 | Жиі емес |
| Гепатит 6 | Жиілігі белгісіз |
| Холестаздық сарғаю 6 | Жиілігі белгісіз |
| Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар 7 | |
| Тері бөртпесі | Жиі емес |
| Қышыну | Жиі емес |
| Есекжем | Жиі емес |
| Мультиформалы эритема | Сирек |
| Стивенс-Джонсон синдромы | Жиілігі белгісіз |
| Уытты эпидермальді некролиз | Жиілігі белгісіз |
| Буллезді эксфолиативті дерматит | Жиілігі белгісіз |
| Жедел жайылған экзантематозды пустулез (AGEP)9 | Жиілігі белгісіз |
| Эозинофилиямен және жүйелік симптомдармен дәрілік реакция (DRESS). | Жиілігі белгісіз |
| Iga тәуелді сызықтық дерматоз | Жиілігі белгісіз |
| Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар | |
| Интерстициальді нефрит | Жиілігі белгісіз |
| Кристаллурия8 бүйректің жедел зақымдануын қоса алғанда | Жиілігі белгісіз |
| Жүрек бұзылыстары | |
| Коунис синдромы (4.8 бөлімді қараңыз) | Өте сирек |
| 1 4.4 бөлімді қараңыз.  2 4.4 бөлімді қараңыз.  3 Жүрек айнуы көбінесе пероральді дозалардың жоғарылауымен байланысты. Егер асқазан-ішек жолдарының реакциялары айқын болса, онда оларды тамақтану алдында амоксициллин / клавулан қышқылын қабылдау арқылы азайтуға болады.  4 Соның ішінде жасырын жарғақшалы колит және геморрагиялық колит (4.4 бөлімді қараңыз)  5 Бета-лактамды антибиотиктерді қабылдаған пациенттерде АСТ және/немесе АЛТ деңгейінің орташа жоғарылауы байқалды, бірақ бұл нәтижелердің маңыздылығы белгісіз.  6 Бұл құбылыстар басқа пенициллиндермен және цефалоспориндермен (4.4 бөлімді қараңыз) байқалды.  7 Кез келген аса жоғары сезімталдық дерматит реакциясы пайда болса, емдеуді тоқтату керек (4.4 бөлімді қараңыз).  8 4.9 бөлімді қараңыз.  9 4.4 бөлімді қараңыз.  10 4.3 және 4.4 бөлімдерді қараңыз. | |

**Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлама**

ДП «пайда-қауіп» арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркегеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

**4.9.** **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* асқазан-ішек бұзылыстары орын алуы және су-электролит теңгерімі бұзылуы мүмкін.

Бүйрек функциясы төмендеген пациенттерге [Саудалық атауы] препаратын тағайындаған кезде немесе жоғары дозаларды пайдаланған кезде құрысулар дамуы мүмкін.

Амоксициллин әсіресе жоғары дозаларды вена ішіне енгізу арқылы тағайындағаннан кейін қуық катетерлерінде тұнуы мүмкін. (4.4 бөлімді қараңыз).

Кейбір жағдайларда бүйрек жеткіліксіздігіне әкелетін амоксициллин кристаллуриясы сипатталған.

*Ем:* симптоматикалық терапия жүргізу, су-электролит теңгерімін түзету. Препарат [сауда атауы] гемодиализ арқылы қаннан шығарылады.

*Емі:* симптоматикалық ем жүргізу, су-электролит теңгерімін түзету. [Саудалық атауы] препараты гемодиализ арқылы қаннан шығарылады.

**5.** **ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

**5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Жүйелі қолдануға арналған бактерияға қарсы препараттар. Бактерияға қарсы бета-лактамды препараттар, пенициллиндер. Пенициллин біріктірілімдері, бета-лактамаза тежегіштерін қоса. Амоксициллин және бета-лактамаза тежегіші

АТХ коды J01CR02

*Әсер ету механизмі*

*Амоксициллин* – бұл кең ауқымды әсері бар, жартылай синтетикалық (бета-лактамды) антибиотик, көптеген грам оң және грамтеріс микроорганизмдерге қатысты белсенді. Амоксициллин бета-лактамазалардың әсерінен бұзылады және осы ферментті өндіретін микроорганизмдерге әсер етпейді.

Амоксициллиннің әсер ету механизмі бактериялардың жасуша қабырғалары пептидогликандарының биосинтезін тежеуіне негізделген, бұл жасушалардың лизисіне және қырылуына әкеледі.

*Клавулан қышқылы* – әдетте пенициллиндер мен цефалоспориндерге төзімді микроорганизмдерде жиі кездесетін бета — лактамаза ферменттерінің кең ауқымын инактивациялау қабілетіне ие құрылымдық жағынан пенициллиндерге ұқсас бета-лактам. Ол амоксициллиннің инактивациясын болдырмай отырып, кейбір бета-лактамаза ферменттерін белсендіреді. Клавулан қышқылының өзі клиникалық маңызды бактерияға қарсы әсер етпейді.

*Фармакокинетикалық/фармакодинамикалық байланысы*

Ең төменгі тежейтін концентрациядан (T>MIC) асып кету уақыты амоксициллин үшін тиімділіктің негізгі анықтаушы факторы болып саналады.

*Резистенттіліктің даму механизмі*

Амоксициллинге/клавулан қышқылына резистенттілікті дамытудың 2 механизмі бар.

B, C, D кластарын қоса, клавулан қышқылының әсеріне сезімтал емес бактериялық бета-лактамазалармен инактивациялау;

-пенициллинді байланыстыратын ақуыздың деформациясы, бұл микроорганизмге қатысты антибиотиктің жақындығының төмендеуіне әкеледі;

Бактериялық қабырғаның өткізбеушілігі, сондай-ақ сорғы механизмдері, әсіресе грамтеріс микроорганизмдердегі қарсылықты тудыруы немесе дамуына ықпал етуі мүмкін.

*Бақылау нүктелері*

Амоксициллин/клавулан қышқылы үшін MIC шекті мәндері организмнің микробқа қарсы сезімталдықты сынау жөніндегі Еуропалық комитетінің (EUCAST) талаптарына сәйкес келеді.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Микроорганизмдер | | | Сезімталдық шектері (μg /мл) | | | |
|  | Сезімталдық | | Аралық сезімталдық | Төзімділік |
| *Haemophilus influenzae1* | ≤ 1 | | - | > 1 |
| *Moraxella catarrhalis* **1** | ≤ 1 | | - | > 1 |
| *Staphylococcus aureus2* | ≤ 2 | | - | > 2 |
| Коагулаза-теріс стафилококктар 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 |
| *Энтеробактериялар****1,4*** | - | | - | > 8 |
| *Грам теріс анаэробтар 1* | ≤ 4 | | 8 | > 8 |
| *Грам позитивті анаэробтар 1* | ≤ 4 | | 8 | > 8 |
| *Түрге тән емес шекті мәндер 1* | ≤ 2 | | 4-8 | > 8 |
| 1 Берілген мәндер амоксициллин концентрациясына жатады. Сезімталдықты анықтау үшін клавулан қышқылының концентрациясы 2 мг/л деп белгіленеді.  2 Берілген мәндер оксициллин концентрациясына жатады  3 Кестедегі шекті мәндер ампициллинге сезімталдық шегіне негізделген.  4 R>8 мг/л төзімділік шегі барлық оқшауланған изоляттардың төзімділік механизмдерімен антибиотикке төзімділігіне кепілдік береді.  5 кестедегі шекті мәндер бензилпенициллинге сезімталдық шегіне негізделген. | | | | |

Резистенттіліктің таралуы жеке түрлердің географиялық орналасуы мен уақытына байланысты өзгеруі мүмкін Препаратты тағайындар алдында мүмкіндігінше жергілікті деректерге сәйкес штаммдардың сезімталдығын бағалау және нақты пациенттен, әсіресе ауыр инфекциялар жағдайында үлгілерді алу және талдау жолымен сезімталдықты анықтау қажет. Қажет болса, резистенттіліктің жергілікті таралуы препаратты, ең болмағанда, инфекциялардың кейбір түрлерінде қолданудың пайдасы күмәнді болған кезде сарапшыдан кеңес алу керек.

***Жоғары сезімтал қоздырғыштар***

Грамоң аэробтар

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (метициллинге сезімтал) £

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae1*

*Streptococcus pyogenes* және басқа да бета-гемолиздік стрептококктар

*Streptococcus viridans* тобы

Грамтеріс аэробтар

*Capnocytophaga spp.*

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae2*

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

Анаэробтық микроорганизмдер

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella spp.*

**Ықтималды жүре пайда болған резистенттілігі бар микроорганизмдер**

Грамоң аэробтар

*Enterococcus faecium*\*

Грамтеріс аэробтар

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumonia*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

**Табиғи резистенттілігі бар микроорганизмдер:**

Грамтеріс аэробтар

*Acinetobacter spp.*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter spp.*

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia spp.*

*Pseudomonas spp.*

*Serratia spp.*

*Stenotrophomonas maltophilia*

Басқалар:

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psittaci*

*Coxiella burnetti*

*Mycoplasma pneumoniae.*

\* Жүре пайда болған төзімділік болмағанда табиғи елеулі сезімталдық

£ Барлық метициллин-тұрақты *Staphylococcus* және амоксициллин/клавулан қышқылына төзімді болып келеді.

1 Пенициллинге резистентті *Streptococcus pneumoniae* штаммдарын қоспағанда.

2 *Кейбір ЕО елдерінде жиілігі 10%-дан асатын сезімталдық штаммдарының төмендегені туралы хабарланды.*

**5.2.** **Фармакокинетикалық қасиеттері**

*Сіңірілуі*

Амоксициллин мен клавуланат рН физиологиялық мәні бар сулы ерітінділерде жақсы ериді, екі зат та ішу арқылы қабылдағаннан кейін асқазан-ішек жолынан тез әрі толығымен сіңеді. Амоксициллин мен клавулан қышқылының сіңуі препаратты тамақтанудың басында қабылдаған жағдайда ұтымды болмақ. Препаратты ішке қабылдағаннан кейін оның биожетімділігі 70 % құрайды. Препарат қос компонентінің бейіндері ұқсас және плазмада шектік концентрациясына (Тmax) шамамен 1 сағаттта жетеді. Амоксициллин мен клавулан қышқылының концентрациясы қан сарысуында амоксициллин мен клавулан қышқылын бірге, сонымен қатар әр компонентті бөлек қолдану жағдайындағы сияқты бірдей.

Төменде дені сау еріктілер күніне үш рет 875 мг/125 мг таблетка қабылдаған екі клиникалық зерттеуде алынған амоксициллин мен клавулан қышқылының фармакокинетикалық параметрлері берілген.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| (± SD) Фармакокинетикалық параметрлердің орташа мәндері | | | | | |
| Енгізілген белсенді зат(тар) | 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 |
| Клавулан қышқылы | | | | | |
| 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 |
| АМХ – амоксициллин, СА – клавулан қышқылы  \* Медиана (диапазон) | | | | | |

Саудалық атауы] препаратын қолданған кезде қан сарысуындағы амоксициллин концентрациясы амоксициллинмен монотерапия кезінде баламалы дозаларды пероральді қабылдаған кездегідей болады.

*Таралуы*

Амоксициллин мен клавулан қышқылының плазма ақуыздарымен байланысуы орташа: клавулан қышқылы үшін 25% және амоксициллин үшін 18%. Білінетін таралу көлемі амоксициллин үшін шамамен 0,3-0,4 л/кг және клавулан қышқылы үшін 0,2 л/кг құрайды.

Амоксициллин мен клавулан қышқылының емдік концентрациясына әртүрлі ағзалар мен тіндерде, интерстициальді сұйықтықта (өкпе, іш қуысы ағзалары, өт қабы, май, сүйек және бұлшықет тіндері, плевралық, синовиальді және перитонеальді сұйықтықтарда, теріде, өт, іріңді бөліну, қақырық) қол жеткізіледі. Амоксициллин мен клавулан қышқылы іс жүзінде цереброспинальді сұйықтыққа енбейді.

Амоксициллин, көптеген пенициллиндер сияқты емшек сүтімен бөлінеді. Емшек сүтінде, сондай-ақ клавулан қышқылының іздік мөлшерлері анықталған. Амоксициллин мен клавулан қышқылы плацентарлық бөгет арқылы өтеді (4.6 бөлімді қараңыз).

*Биотрансформациясы*

Амоксициллин қабылданған дозаның 10-25% баламалы мөлшерде белсенді емес пенициллин қышқылы түрінде несеппен ішінара бөлінеді. Организмдегі клавулан қышқылы қарқынды метаболизмге ұшырайды және несеппен және нәжіспен, сондай-ақ дем шығаратын ауа арқылы көмірқышқыл газы түрінде шығарылады.

*Элиминациясы*

Амоксициллин негізінен бүйрек арқылы шығарылады, ал клавулан қышқылы бүйрек және бүйректен тыс механизмдер арқылы шығарылады. Бір таблетканы ішке бір рет қабылдағаннан кейін 250 мг/125 мг немесе 500 мг/125 мг шамамен 60-70% амоксициллин және 40-65% клавулан қышқылы алғашқы 6 сағат ішінде несеппен өзгермеген түрде шығарылады.

Әртүрлі зерттеулер 24 сағат ішінде несеппен шығарылуы амоксициллин үшін 50-85%, клавулан қышқылы үшін 27-60% құрайтынын көрсетті. Клавулан қышқылы жағдайында препараттың ең көп мөлшері ішке қабылдағаннан кейін алғашқы 2 сағат ішінде шығарылады.

Пробенецидті бір мезгілде қолдану амоксициллиннің шығарылуын баяулатады, бірақ клавулан қышқылының бүйрек арқылы шығарылуын кешіктірмейді (4.5 бөлімді қараңыз).

*Жас*

Амоксициллиннің жартылай шығарылу кезеңі шамамен 3 айдан 2 жасқа дейінгі балаларда және үлкен жастағы балалар мен ересектерде ұқсас. Өмірдің бірінші аптасында өте кішкентай балалар үшін (оның ішінде шала туылған нәрестелер) бүйрек арқылы шығару жолдарының жетілмегендігіне байланысты қабылдау арасындағы аралық күніне екі реттен аспауы керек. Егде жастағы пациенттерде көбінесе бүйрек функциясы төмендейтіндіктен, дозаны сақтықпен таңдау, сондай-ақ бүйрек функциясын бақылау қажет.

*Жынысы*

Амоксициллин/клавулан қышқылының біріктірілімін пероральді қабылдағаннан кейін дені сау ерлер мен әйелдер амоксициллин немесе клавулан қышқылының фармакокинетикасына айтарлықтай әсер еткен жоқ.

*Бүйрек функциясының бұзылуы*

Амоксициллин/клавулан қышқылы біріктірілімінің жалпы сарысулық клиренсі бүйрек функциясының төмендеуімен пропорционалды түрде азаяды. Препарат клиренсінің төмендеуі клавулан қышқылына қарағанда амоксициллин үшін анағұрлым айқын, өйткені амоксициллиннің көп бөлігі бүйрек арқылы шығарылады. Сондықтан бүйрек жеткіліксіздігі кезіндегі дозалар клавулан қышқылының тиісті деңгейлерін сақтай отырып, амоксициллиннің шамадан тыс жинақталуын болдырмауы тиіс (4.2 бөлімді қараңыз).

*Бауыр функциясының бұзылуы*

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде дозаны сақтықпен тағайындау, сондай-ақ бауыр функциясын тұрақты бақылау керек.

**5.3.** **Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Фармакологиялық қауіпсіздікті, көп реттік енгізу кезіндегі уыттылықты, геноуыттылықты, репродуктивтік және онтогенетикалық уыттылықты стандартты зерттеу нәтижелері бойынша алынған клиникаға дейінгі деректерде адам үшін ерекше зиян анықталды/анықталған жоқ.

Клиникалық зерттеулерде анықталмаған, бірақ клиникалық зерттеулерде қолданылған дозаларға ұқсас дозаларда (асқазанның тітіркенуі, құсу және тіл түсінің өзгеруі) ДП әсері кезінде жануарларда анықталған мынадай жағымсыз реакциялар бар, бұл клиникалық мәнге ие болуы мүмкін.

Амоксициллин/клавулан қышқылының немесе оның компоненттерінің канцерогенділігін зерттеу жүргізілген жоқ.

**6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

**6.1. Қосымша заттардың тізбесі**

[ҚР НҚ СӘЙКЕС]

**6.2.** **Үйлесімсіздігі**

Қатысты емес.

**6.3.**  **Жарамдылық** **мерзімі**

[ҚР НҚ СӘЙКЕС]

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

**6.4.** **Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

[ҚР НҚ СӘЙКЕС]

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**6.5.** **Шығарылу түрі және қаптамасы**

[ҚР НҚ СӘЙКЕС]

**6.6.** **Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан кейін немесе онымен жұмыс жасағаннан кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

Ерекше талаптар жоқ.

**6.7.** **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**7.** **ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**7.1.** **ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**8.** **ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**9.** **БАСТАПҚЫ ТІРКЕУ (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮНІ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**10.** **МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы <http://www.ndda.kz> ресми сайтында қолжетімді.