

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»

от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

№ \_\_\_\_\_

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

### **1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Клаунат, 500 мг/125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

#### **2.1 Общее описание**

Амоксициллина тригидрат, калия клавуланат

#### **2.2 Качественный и количественный состав**

Одна таблетка содержит

*активные вещества:* амоксициллина тригидрат 602.702 мг (эквивалентно  
амоксициллину 500 мг),  
калия клавуланат: авицел (1:1) 314.133 мг (эквивалентно  
кислоте клавулановой 125 мг)

*вспомогательные вещества:* натрия кроскармеллоза, 50,0 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, почти белого цвета, в форме эллипса с надписью «KLAVUNAT» на одной стороне.

### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **4.1 Показания к применению**

Клаунат показан для лечения следующих инфекций у взрослых и детей:

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

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по рациональному применению антибактериальных средств.

#### **4.2 Режим дозирования и способ применения**

##### **Режим дозирования**

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

При выборе дозы препарата Клавунаат 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 рассматривать применение альтернативных лекарственных форм препарата Клавунаат (например, тех, которые обеспечивают более высокие дозы амоксициллина и/или различные соотношения амоксициллина и клавулановой кислоты) (см. разделы 4.4 и 5.1).

*Для взрослых и детей весом  $\geq 40$  кг* данный состав препарата Клавунаат обеспечивает суммарную суточную дозу 1500 мг амоксициллина/375 мг клавулановой кислоты при приеме в соответствии с рекомендациями ниже.

*Для детей весом менее 40 кг* данный состав препарата Клавунаат обеспечивает максимальную суточную дозу 2400 мг амоксициллина/600 мг клавулановой кислоты при применении в соответствии с рекомендациями ниже.

Если принимается решение о приеме более высокой суточной дозы амоксициллина, рекомендуется выбрать другой препарат Клавунаат, чтобы избежать введения излишне высоких суточных доз клавулановой кислоты.

Продолжительность терапии должна определяться реакцией пациента на проводимое лечение. Некоторые инфекции (например, остеомиелит) требуют более длительного лечения. Лечение не должно продолжаться более 14 дней без пересмотра клинической ситуации (см. раздел 4.4 относительно пролонгированной терапии).

*Взрослые и дети весом  $> 40$  кг*

По 1 таблетке 500 мг/125 мг три раза в сутки.

#### **Особые группы пациентов**

*Дети*

*Дети весом  $< 40$  кг*

Рекомендуемый режим дозирования у детей:

- от 20 мг / 5 мг/кг/сут до 60 мг/15 мг/кг/сут в три приема.

Для лечения детей Клавунаат может применяться в форме таблеток, суспензии для приема внутрь или педиатрических пакетиках.

В связи с невозможностью деления таблетки Клавунаата не следует применять у детей с массой тела менее 25 кг.

В таблице ниже представлена получаемая доза (мг / кг массы тела) для детей с массой тела от 25 кг до 40 кг после приема одной таблетки 500 мг / 125 мг.

Масса тела (кг)	40	35	30	25	Рекомендуемая однократная доза (мг/кг массы тела), см. выше
Амоксициллин (мг/кг) в разовой дозе (1 таблетка)	12.5	14.3	16.7	20.0	6.67 - 20
Клавулановая кислота (мг/кг) в разовой дозе (1 таблетка)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.67 - 5

Для лечения детей в возрасте 6 лет и массой тела менее 25 кг предпочтительно применять Клавунат в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь или в педиатрических пакетиках.

Данные о применении доз амоксициллина / клавулановой кислоты в соотношении 4:1 в дозах более 40 мг/10 мг на кг массы тела в сутки у детей младше 2-х лет отсутствуют.

#### *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.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Коррекция дозы основывается на максимальном рекомендуемом уровне амоксициллина.

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

#### *Взрослые и дети весом > 40 кг*

Клиренс креатинина - 10-30 мл/мин	500 мг/125 мг два раза в сутки
Клиренс креатинина < 10 мл/мин	500 мг/125 мг один раз в сутки
Гемодиализ	500 мг/125 мг каждые 24 часа + 500 мг/125 мг во время диализа, дополнительно применяется еще одна доза в конце сеанса диализа (в связи со снижением сывороточных концентраций амоксициллина и клавулановой кислоты)

#### *Дети весом < 40 кг*

Клиренс креатинина - 10-30 мл/мин	15 мг/3.75 мг/кг два раза в сутки (максимально 500 мг/125 мг два раза в сутки)
Клиренс креатинина < 10 мл/мин	15 мг/3.75 мг/кг один раз в сутки (максимально 500 мг/125 мг)
Гемодиализ	15 мг/3.75 мг/кг один раз в сутки. Перед началом гемодиализа следует ввести 15 мг/3.75 мг/кг. Для поддержания необходимой концентрации препарата после завершения диализа следует ввести 15 мг/3.75 мг/кг.

### **Способ применения**

Для приема внутрь.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая.

При необходимости таблетки можно разделить на две части для облегчения проглатывания. Две половинки следует проглатывать последовательно, без задержки и не разжевывая.

Препарат следует принимать во время приема пищи для минимизации возможных желудочно-кишечных нарушений и увеличения всасывания амоксициллина/клавулановой кислоты.

Продолжительность лечения не должна превышать 14 дней.

### **4.3 Противопоказания**

- гиперчувствительность к действующим веществам, пенициллинам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- тяжелая реакция гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) в анамнезе к другим бета-лактамым антибиотикам (цефалоспорином, карбапенемам или монобактамам)
- желтуха или нарушение функции печени, развившиеся на фоне приема комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты в анамнезе

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

Перед началом терапии препаратом Клавунат необходимо тщательно собрать анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие бета-лактамы антибиотиков.

Описаны серьезные, а иногда и фатальные реакции гиперчувствительности (включая анафилактоидные и тяжелые кожные нежелательные реакции) у пациентов, принимающих пенициллины. Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса — серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда (см. раздел 4.8). Данные реакции чаще возникают у пациентов с гиперчувствительностью к пенициллину в анамнезе, а также у пациентов с atopическими состояниями. При возникновении аллергической реакции терапию амоксициллином / клавулановой кислотой необходимо прекратить и назначить соответствующую альтернативную терапию.

Синдром лекарственно-индуцированного энтероколита (DIES) чаще всего наблюдался у детей, получавших амоксициллин/клавуланат (см. раздел 4.8). 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. Наблюдались тяжелые случаи, включая прогрессирование до шока.

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

Эта лекарственная форма препарата Клавунат не подходит для применения, когда существует высокий риск, что предполагаемые патогены обладают устойчивостью к бета-лактамам препаратам, т.е. не опосредуются бета-лактамазами, чувствительными к ингибированию клавулановой кислотой. Данная форма препарата не должна применяться для лечения пенициллин-резистентной *S. pneumoniae*.

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

При подозрении на инфекционный мононуклеоз следует избегать приема препарата Клавунат, поскольку возможно появление кореподобной сыпи, вызванной инфекционным мононуклеозом, которая наблюдается также после применения амоксициллина.

Одновременный прием аллопуринола во время лечения амоксициллином повышает вероятность возникновения аллергических реакций со стороны кожи.

Длительное применение в отдельных случаях может привести к усиленному росту нечувствительных микроорганизмов.

Возникновение в начале лечения генерализованной эритемы с наличием лихорадки, связанной с образованием пустул, может быть симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза (AGEP) (см. раздел 4.8). Указанная реакция требует прекращения применения препарата Клавунат и является противопоказанием для последующего применения амоксициллина.

Следует с осторожностью применять амоксициллин/клавулановую кислоту у пациентов с признаками нарушения функции печени (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.8).

Сообщалось о нарушениях со стороны печени преимущественно у мужчин и пациентов пожилого возраста, которые могут быть связаны с длительным лечением. Об указанных нарушениях у детей сообщалось очень редко. У всех групп пациентов симптомы, как правило, возникают во время или вскоре после лечения, однако в редких случаях могут появляться только через несколько недель после окончания лечения. Такие явления, как правило, являются обратимыми. Нарушения со стороны печени могут быть тяжелыми, в исключительно редких случаях — летальными. Такие явления почти всегда наблюдались у пациентов с тяжелым основным заболеванием или одновременно принимавших препараты с известным потенциальным нежелательным воздействием на печень (см. раздел 4.8).

Сообщалось о развитии колита, связанном с антибиотикотерапией при применении почти всех антибактериальных средств, включая амоксициллин, тяжесть которого может варьироваться от легкой до опасной для жизни (см. раздел 4.8). Поэтому важно иметь в виду возможность возникновения данной патологии у пациентов с диареей при приеме любых антибиотиков или после окончания курса терапии. В случае развития колита, связанного с антибиотикотерапией, лечение препаратом Клавунат должно быть немедленно прекращено, рекомендована консультация врача и должно быть начато соответствующее лечение. Применение препаратов, подавляющих перистальтику, в этой ситуации противопоказано.

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

У пациентов, принимавших амоксициллин/клавулановую кислоту, в редких случаях сообщалось об увеличении протромбинового времени. При одновременном применении антикоагулянтов следует проводить соответствующий контроль. С целью поддержания желаемого уровня антикоагуляции может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов (см. разделы 4.5 и 4.8).

Пациентам с нарушением функции почек дозу следует корректировать в зависимости от степени нарушения (см. раздел 4.2).

У пациентов со сниженным диурезом очень редко наблюдалась кристаллурия (включая острую почечную недостаточность), преимущественно при парентеральной терапии. При приеме высоких доз амоксициллина следует поддерживать достаточное потребление жидкости и диуреза для снижения вероятности развития кристаллурии, связанной с амоксициллином. У пациентов с катетеризацией мочевого пузыря следует регулярно проверять проходимость катетеров (см. разделы 4.8 и 4.9).

Во время лечения амоксициллином следует применять ферментативные методы определения глюкооксидазы при исследовании на наличие глюкозы в моче, поскольку при применении неферментативных методов существует вероятность ложноположительных результатов.

Наличие клавулановой кислоты в препарате Клавунат может привести к неспецифическому связыванию IgG и альбумина мембранами эритроцитов, что может привести к ложноположительным результатам пробы Кумбса.

Имелись сообщения о положительных результатах ферментного иммуноанализа с применением Platelia Aspergillus производства Bio-Rad Laboratories у пациентов, принимавших амоксициллин/клавулановую кислоту и у которых впоследствии было признано отсутствие инфекции, вызванной *Aspergillus*. Сообщалось о перекрестных реакциях с полисахаридами и полифуранозами, не относящимися к *Aspergillus* при проведении ферментного иммуноанализа с использованием Platelia Aspergillus производства Bio-Rad Laboratories. Поэтому положительные результаты анализов у пациентов, получающих лечение амоксициллином/клавулановой кислотой, следует

интерпретировать с осторожностью и подтверждать другими диагностическими методами.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль *натрия* (23 мг) на дозу, то есть практически не содержит натрия.

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

##### *Пероральные антикоагулянты*

Пероральные антикоагулянты и антибиотики пенициллинового ряда широко применяются в практике, однако сообщений о взаимодействии между ними не зарегистрировано. Однако описаны случаи увеличения международного нормализованного отношения у пациентов, принимавших аценокумарол или варфарин и которым был назначен курс лечения амоксициллином. Если необходимо одновременное применение этих препаратов, следует тщательно контролировать протромбиновое время или международное нормализованное отношение при добавлении или прекращении приема амоксициллина. Кроме того, может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов (см. разделы 4.4 и 4.8).

##### *Метотрексат.*

Пенициллины могут снижать выведение метотрексата, что вызывает потенциальное увеличение токсичности.

##### *Пробенецид*

Одновременное применение пробенецида не рекомендуется. Пробенецид уменьшает почечную канальцевую секрецию амоксициллина. Одновременное применение пробенецида может привести к повышению уровня и продолжительности нахождения амоксициллина (но не клавулановой кислоты) в крови.

##### *Микофенолат мофетил.*

У пациентов, получающих лечение микофенолата мофетилом, после начала применения перорального амоксициллина с клавулановой кислотой может снижаться преддозовая концентрация активного метаболита микофеноловой кислоты примерно на 50%. Это изменение преддозового 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*

Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное нежелательное воздействие в отношении беременности/эмбрионального развития/антенатального или постнатального развития (см. раздел 5.3). Ограниченные данные при применении препарата Клавунат во время беременности не выявили неблагоприятного воздействия препарата на течение беременности или на развитие плода/новорожденного.

В одном исследовании с участием женщин с недоношенным преждевременным разрывом плодной оболочки (pPROM) сообщалось, что профилактическое применение амоксициллина/клавулановой кислоты может быть связано с повышенным риском развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Как и в случае с другими лекарственными препаратами, следует избегать применения во время беременности, кроме случаев, когда врач считает это необходимым.

##### *Кормление грудью*

Оба действующих вещества препарата выделяются с грудным молоком (данные о влиянии клавулановой кислоты на грудных детей отсутствуют). Следовательно, при

грудном вскармливании возможно появление таких симптомов, как диарея и грибковая инфекция слизистых оболочек, в этих случаях следует прекратить грудное вскармливание. Амоксициллин/клавулановую кислоту следует применять во время кормления грудью только после оценки лечащим врачом соотношения польза - риск.

#### *Фертильность*

Данные отсутствуют.

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

Исследований влияния препарата Клавунат на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами не проводилось. Тем не менее, пациенты должны быть проинформированы о возможных нежелательных явлениях (например, аллергических реакциях, головокружении, судорогах), которые могут оказывать влияние на данные виды деятельности (см. раздел 4.8).

#### **4.8 Нежелательные реакции**

Наиболее частыми побочными реакциями препарата являются диарея, тошнота и рвота. Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq$  от  $1/100$  до  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq$  от  $1/1000$  до  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), *очень редко* ( $< 1/10000$ ), *неизвестно* (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

<b>Инфекции и инвазии</b>	
Кандидоз кожных и слизистых покровов	Часто
Рост нечувствительных микроорганизмов	Неизвестно
<b><u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u></b>	
Обратимая лейкопения (включая нейтропению)	Редко
Тромбоцитопения	Редко
Обратимый агранулоцитоз	Неизвестно
Гемолитическая анемия	Неизвестно
Увеличение времени кровотечения и протромбинового времени <sup>1</sup>	Неизвестно
<b><u>Нарушения со стороны иммунной системы</u><sup>8</sup></b>	
Ангионевротический отек	Неизвестно
Анафилаксия	Неизвестно
Сывороточная болезнь	Неизвестно
Аллергический васкулит	Неизвестно
<b><u>Нарушения со стороны нервной системы</u></b>	
Головокружение,	Нечасто
Головная боль	Нечасто
Обратимая повышенная активность	Неизвестно
Судороги <sup>1</sup>	Неизвестно
Асептический менингит	Неизвестно
<b><u>Нарушения со стороны сердца</u></b>	
Синдром Коуниса <sup>1</sup> (аллергический коронарный синдром)	Неизвестно

<b>Желудочно-кишечные нарушения</b>	
Диарея	Очень часто
Тошнота <sup>2</sup>	Часто
Рвота	Часто
Нарушения пищеварения	Нечасто
Антибиотико-ассоциированный колит <sup>3</sup>	Неизвестно
Черный волосатый язык	Неизвестно
Синдром энтероколита, индуцированного лекарственным препаратом, острый панкреатит	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>	
Повышение уровня АСТ и/или АЛТ <sup>4</sup>	Нечасто
Гепатит <sup>5</sup>	Неизвестно
Холестатическая желтуха <sup>5</sup>	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей<sup>6</sup></b>	
Кожная сыпь	Нечасто
Зуд	Нечасто
Крапивница	Нечасто
Мультиформная эритема	Редко
Синдром Стивенса-Джонсона	Неизвестно
Токсический эпидермальный некролиз	Неизвестно
Буллезный эксфолиативный дерматит	Неизвестно
Острый генерализованный экзантематозный пустулёз (AGEP) <sup>1</sup>	Неизвестно
Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS синдром)	Неизвестно
IgA зависимый линейный дерматоз	Неизвестно
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>	
Интерстициальный нефрит	Неизвестно
Кристаллурия (включая острое повреждение почек) <sup>7</sup>	Неизвестно
<p><sup>1</sup> См. раздел 4.4</p> <p><sup>2</sup> Тошнота чаще возникает при пероральном приеме более высоких доз. Если желудочно-кишечные реакции выражены, их можно уменьшить, принимая амоксициллин / клавулановую кислоту во время приема пищи.</p> <p><sup>3</sup> Включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит (см. раздел 4.4)</p> <p><sup>4</sup> Умеренное повышение уровня АСТ и / или АЛТ было отмечено у пациентов, получавших бета-лактамы антибиотики, но значимость данного явления неизвестна.</p> <p><sup>5</sup> Данные реакции были отмечены при применении других пенициллинов и цефалоспоринов (см. раздел 4.4).</p> <p><sup>6</sup> При возникновении реакции гиперчувствительного дерматита лечение следует прекратить (см. раздел 4.4).</p> <p><sup>7</sup> См. раздел 4.9.</p>	

<sup>8</sup> См. разделы 4.3 и 4.4.

### **Сообщение о подозреваемых 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. Наблюдалась кристаллурия, связанная с приемом амоксициллина, что в отдельных случаях приводило к развитию почечной недостаточности (см. раздел 4.4).

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

Возможно осаждение амоксициллина в катетерах мочевого пузыря, преимущественно после внутривенного введения высоких доз препарата. Следует проводить регулярную проверку проходимости (см. раздел 4.4).

*Лечение:* проведение симптоматической терапии, коррекция водно-электролитного баланса. Амоксициллин/клавулановая кислота может быть удалена из кровотока с помощью гемодиализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

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

Код АТХ J01CR02

#### *Механизм действия*

Амоксициллин представляет собой полусинтетический пенициллин (бета-лактамы антибиотик), который ингибирует один или несколько ферментов (часто называемых пенициллинсвязывающими белками — ПСБ) в процессе биосинтетического метаболизма бактериального пептидогликана, являющегося неотъемлемым структурным компонентом клеточной стенки бактерий. Ингибирование синтеза пептидогликана приводит к ослаблению клеточной стенки, следствием чего является лизис и гибель клеток.

Амоксициллин подвержен разложению бета-лактамазами, продуцируемыми резистентными бактериями, следовательно, спектр активности амоксициллина в монотерапии не включает организмы, продуцирующие эти ферменты.

Клавулановая кислота является бета-лактамом, структурно родственным пенициллинам. Она деактивирует некоторые ферменты бета-лактамазы, тем самым предотвращая инактивацию амоксициллина. Клавулановая кислота в монотерапии 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 амоксицилину/клавулановой кислоте:

- инактивация бактериальными бета-лактамазами, которые нечувствительны к воздействию клавулановой кислоты, включая классы В, С, D;
- деформация пенициллин-связывающего белка, что приводит к уменьшению аффинности антибиотика к микроорганизму.

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

#### Контрольные точки

Клинические пограничные значения минимальной подавляющей концентрации амоксициллина/клавулановой кислоты, установленные Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST)

Микроорганизмы	Контрольные точки чувствительности (мкг/мл)	
	Восприимчивый	Устойчивый
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0.001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus spp.</i>	Примечание <sup>2а, 3а, 3б, 4</sup>	Примечание <sup>2а, 3а, 3б, 4</sup>
<i>Enterococcus spp.</i> <sup>7</sup>	$\leq 4^{1,5}$	$> 8^{1,5}$
Стрептококки группы А, В, С, G <sup>2б, 8</sup> (показания, кроме менингита)	Примечание <sup>2б</sup>	Примечание <sup>2б</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>8</sup>	$\leq 0.5^{1,6}$	$> 1^{1,6}$
Enterobacterales при неосложненных ИМП	$\leq 32^1$	$> 32^1$
Грамотрицательные анаэробы	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Грамположительные анаэробы (кроме <i>Clostridioides difficile</i> )	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Контрольные точки, не являющиеся видоспецифичными	$\leq 2^1$	$> 8^1$
Стрептококки группы <i>Viridans</i> <sup>8</sup>	Примечание <sup>2а, 9</sup>	Примечание <sup>2а, 9</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 0.001^1$	$> 8^1$

<sup>1</sup> Для определения чувствительности концентрация клавулановой кислоты установлена на уровне 2 мг/л.

<sup>2а</sup> Значения контрольных точек в таблице основаны на контрольных точках для бензилпенициллина. Чувствительность определяют по чувствительности к бензилпеницилину.

<sup>2б</sup> Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к пенициллинам определяют по чувствительности к бензилпеницилину (показания, отличные от менингита), за исключением феноксиметилпенициллинов и изоксазолилпенициллинов для стрептококков группы В.

<sup>3а</sup> Большинство стафилококков являются продуцентами пенициллиназы, а некоторые устойчивы к метициллину. Любой из этих механизмов делает их устойчивыми к

бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Стафилококки, чувствительные к бензилпенициллину и цефокситину, могут быть признаны чувствительными ко всем пенициллинам. Стафилококки, устойчивые к бензилпенициллину, но чувствительные к цефокситину, чувствительны к комбинациям ингибиторов бета-лактамаз, изоксазолилпенициллинам (оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин и флуклоксациллин) и нафциллину. В случае перорального применения препаратов следует соблюдать осторожность, чтобы обеспечить достаточную экспозицию в месте локализации инфекции. Стафилококки, устойчивые к цефокситину, устойчивы ко всем пенициллинам.

<sup>3b</sup> Большинство коагулазонегативных стафилококков являются продуцентами пенициллиназы, а некоторые из них устойчивы к метициллину. Любой механизм делает их устойчивыми к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. В настоящее время отсутствуют доступные методы для достоверного определения продукции пенициллиназы у коагулазонегативных стафилококков, но резистентность к метициллину можно обнаружить с помощью цефокситина, как описано.

<sup>4</sup> Чувствительные к ампициллину *S. saprophyticus* являются *tesA*-отрицательными и чувствительными к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (без или с ингибитором бета-лактамазы).

<sup>5</sup> О чувствительности к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (с или без ингибитора бета-лактамазы) можно судить по ампициллину. Резистентность к ампициллину редко встречается у *E. faecalis* (подтвердить с помощью МПК), но часто встречается у *E. faecium*.

<sup>6</sup> Для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам следует использовать дисковый скрининг-тест с оксациллином в дозе 1 мкг или тест МИК с бензилпенициллином. При отрицательном результате скрининга (зона ингибирования оксациллина  $\geq 20$  мм или МИК бензилпенициллина  $\leq 0,06$  мг/л) все бета-лактамы препараты, для которых доступны клинические контрольные точки, могут считаться чувствительными без дальнейшего тестирования.

<sup>7</sup> Контрольные точки аминопенициллина для энтерококков основаны на данных при внутривенном введении. Пероральное применение применимо только при инфекциях мочевыводящих путей.

<sup>8</sup> Добавление ингибитора бета-лактамазы не добавляет клинической пользы.

<sup>9</sup> Бензилпенициллин (МИК или дисковая диффузия) можно использовать для скрининга устойчивости к бета-лактамам у стрептококков группы *Viridans*. Изоляты, отнесенные к категории отрицательных по результатам скрининга, могут быть чувствительны к бета-лактамам препаратам, для которых указаны клинические контрольные точки. Изоляты, классифицированные как положительные при скрининге, должны быть проверены на чувствительность к отдельным препаратам. Для изолятов с отрицательным результатом скрининга на бензилпенициллин (МПК  $\leq 0,25$  мг/л) о чувствительности можно судить по бензилпенициллину или ампициллину. Для бензилпенициллин-положительных изолятов (МПК  $> 0,25$  мг/л) чувствительность определяется по ампициллину.

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.

Обычно восприимчивые виды

Аэробные грамположительные микроорганизмы

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные) ‡

Коагулазанегативные стафилококки (чувствительные к метициллину)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* и другие бета-гемолитические стрептококки

*Streptococcus* группы *viridans*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Campylobacter* spp.

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

Анаэробные микроорганизмы

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella* spp.

Виды, для которых приобретенная устойчивость может быть проблемой

Аэробные грамположительные микроорганизмы

*Enterococcus faecium* §

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

Виды, обладающие природной резистентностью

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

*Acinetobacter* sp.

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter* sp.

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas* sp.

*Serratia* sp.

*Stenotrophomonas maltophilia*

Другие микроорганизмы

*Chlamydia pneumoniae*

*Chlamydia psittaci*

*Coxiella burnetii*

*Mycoplasma pneumoniae*

§ Естественная промежуточная чувствительность при отсутствии приобретенного механизма резистентности.

‡ Все метициллинрезистентные стафилококки устойчивы к амоксициллину/клавулановой кислоте

1 *Streptococcus pneumoniae*, устойчивые к пенициллину, не следует лечить с помощью данной формы амоксициллина/клавулановой кислоты (см. разделы 4.2 и 4.4).

2 Штаммы со сниженной чувствительностью были зарегистрированы в некоторых странах ЕС с частотой более 10%.

## 5.2 Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

Оба действующих вещества препарата амоксициллин и клавулановая кислота полностью диссоциируют в водном растворе с физиологическим значением pH. Оба компонента быстро и полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте при пероральном введении. После приема препарата внутрь его биодоступность составляет примерно 70%.

Профили обоих компонентов препарата схожи и достигают пиковой концентрации в плазме примерно через час после перорального приема.

Фармакокинетические результаты исследования, в котором амоксициллин / клавулановую кислоту таблетки 500 мг / 125 мг вводили 3 раза в сутки натощак группам здоровых добровольцев, представлены ниже.

Средние ( $\pm$ SD) фармакокинетические параметры					
Вводимые активные вещества	Доза (мг)	C <sub>max</sub> (мг/л)	T <sub>max</sub> (час)	AUC (мг.ч/мл)	T <sub>1/2</sub> (час)
Амоксициллин					
Амоксициллин / клавулановая кислота 500 мг/125 мг	500	7.19 $\pm$ 2.26	1,5 (1.0-2.5)	53.5 $\pm$ 8.87	1.15 $\pm$ 0.20
Клавулановая кислота					
Амоксициллин / клавулановая кислота 500 мг/125 мг	125	2.40 $\pm$ 0.83	1,5 (1.0-2.0)	15.72 $\pm$ 3.86	0,98 $\pm$ 0.12

\* Медиана (диапазон)

C<sub>max</sub> — максимальная концентрация в плазме крови.

T<sub>max</sub> — время достижения максимальной концентрации в плазме крови.

AUC — площадь под кривой зависимости «концентрация-время».

T<sub>1/2</sub> — период полувыведения.

Установлено, что концентрации амоксициллина в сыворотке крови, достигаемые при введении комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты, аналогичны концентрациям, полученным при пероральном раздельном введении эквивалентных доз амоксициллина и клавулановой кислоты.

### Распределение

Около 25% общего объема клавулановой кислоты в плазме крови и 18% общего количества амоксициллина в плазме крови связывается с белками. Кажущийся объем распределения составляет около 0,3–0,4 л/кг массы тела для амоксициллина 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*

Основным путем выделения амоксициллина являются почки, тогда как клавулановая кислота выводится как почками, так и путем действия внепочечных механизмов.

У здоровых добровольцев средний  $T_{1/2}$  амоксициллина/клавулановой кислоты составляет примерно 1 ч, а средний общий клиренс — около 25 л/ч. Примерно от 60 до 70% амоксициллина и примерно от 40 до 65% клавулановой кислоты выводятся в неизменном виде с мочой в течение первых 6 часов после приема одной таблетки амоксициллина/клавулановой кислоты в дозе 250 мг / 125 мг или 500 мг / 125 мг

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

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

#### *Возраст*

Период полувыведения амоксициллина одинаков 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 в связи с незрелостью 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 пола на фармакокинетику амоксициллина или клавулановой кислоты не выявлено.

#### *Нарушение функции почек*

Общий сывороточный клиренс комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты уменьшается пропорционально снижению функции почек. 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.

#### *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 ходе доклинических данных не выявлено особой опасности для человека с учетом результатов стандартных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности, репродуктивной и эмбриональной токсичности.

В исследованиях токсичности многократных доз, проведенные на собаках, с введением амоксициллина/клавулановой кислоты выявлено раздражение слизистой оболочки желудка, рвота и изменение цвета языка.

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Повидон (К-30)

Натрия кроскармеллоза

Микрокристаллическая целлюлоза рН 102

Магния стеарат

Аэросил 200

*Пленочная оболочка (опадрай белый):*

Метилгидроксипропилцеллюлоза

Полиэтиленгликоль 4000

Титана диоксид

### **6.2 Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3 Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в сухом месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **6.5 Форма выпуска и упаковка**

По 5 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из алюминиевой фольги.

По 2 или 3 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

Любой неиспользованный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с действующим законодательством.

### **6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

АТАБАЙ КИМЬЯ САН. ВЕ ТИДЖ. А.С

Acibadem, Koftuncu sok. No:1

34718 Kadıkoy, Стамбул, Турция

тел: +90 (216) 326 69 65

факс: +90 (216) 340 13 77

[info@atabay.com](mailto:info@atabay.com)

**7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ  
УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**ДЕРЖАТЕЛЯ**

**РЕГИСТРАЦИОННОГО**

Претензии потребителей направлять по адресу:  
ТОО «Управляющая компания WHITE SAIL»  
Республика Казахстан, г. Алматы, мкр. 1, дом 61/1  
Тел/факс: +7 777 727 27 07  
Адрес электронной почты: whitesail20@mail.ru

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РК-ЛС-5№026070

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

Дата первой регистрации: 08.11.2022

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және фармацевтикалық  
бақылау комитеті» РММ төрағасының  
20\_\_ ж. «\_\_» \_\_\_\_\_  
№ \_\_\_\_\_ бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ**

Клавунат, 500 мг/125 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

### **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

#### **2.1 Жалпы сипаттамасы**

Амоксициллин тригидраты, калий клавуланаты

#### **2.2 Сапалық және сандық құрамы**

Бір таблетканың құрамында

*белсенді заттар:* 602.702 мг амоксициллин тригидраты (500 мг амоксициллинге баламалы),  
314.133 мг калий клавуланаты: авицел (1:1) (125 мг клавулан қышқылына баламалы);

*қосымша заттар:* натрий кроскармеллозасы, 50,0 мг.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармағынан қараңыз.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Үлбірлі қабықпен қапталған, ақ түсті дерлік, эллипс пішінді, бір жағында «KLAVUNAT» жазуы бар таблеткалар.

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ**

#### **4.1 Қолданылуы**

Клавунат ересектер мен балалардағы келесі инфекцияларды емдеуге арналған:

- жедел бактериялық синусит (расталған диагноз кезінде)
- ортаңғы жедел отит
- созылмалы бронхиттің өршуі (расталған диагноз кезінде)
- ауруханадан тыс пневмония
- цистит
- пиелонефрит
- тері мен жұмсақ тіндердің инфекциясы, атап айтқанда целлюлит, жануарлардың шағуы, жедел абсцестер және жақсүйек-бет аймағының флегмоналары)
- сүйектер мен буындардың инфекциясы, атап айтқанда остеомиелит.

Бактерияға қарсы дәрілерді тиімді қолдану жөніндегі ресми нұсқауларды ескеру керек.

#### **4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

##### **Дозалау режимі**

Дозаның әрбір компоненті үшін жеке көрсетілетін жағдайларды қоспағанда, доза біріктірілімдегі амоксициллин мен клавулан қышқылының мөлшерлік бірліктерінде көрсетіледі.

Клавунат препаратының дозасын таңдағанда келесі факторларды ескеру керек:

- ықтимал патогендер және олардың бактерияға қарсы препараттарға күтілетін

сезімталдығы (4.4 бөлімін қараңыз)

- инфекцияның ауырлық дәрежесі және орналасуы

- пациенттің жас шамасы, дене салмағы және бүйрек функциясының жағдайы.

Қажет болса, Клавунат препаратының баламалы дәрілік түрлерін (мысалы, амоксициллиннің ең жоғары дозаларын және/немесе амоксициллин мен клавулан қышқылының әртүрлі арақатынасын қамтамасыз ететіндер) қолдануды қарастырған жөн (4.4 және 5.1 бөлімдерін қараңыз).

*Ересектер және салмағы  $\geq 40$  кг балалар үшін* Клавунат препаратының бұл құрамы төмендегі нұсқауларға сәйкес қабылдаған кезде 1500 мг амоксициллиннің/375мг клавулан қышқылының жиынтық тәуліктік дозасын қамтамасыз етеді.

*Салмағы 40 кг-ден аз балалар үшін* Клавунат препаратының бұл құрамы төмендегі нұсқауларға сәйкес қолданған кезде 2400 мг амоксициллиннің/600 мг клавулан қышқылының ең жоғарғы тәуліктік дозасын қамтамасыз етеді.

Егер амоксициллиннің ең жоғары тәуліктік дозасын қабылдау туралы шешім қабылданса, клавулан қышқылының шамадан тыс жоғары тәуліктік дозаларын енгізбеу үшін басқа Клавунат препаратын таңдау ұсынылады.

Емнің ұзақтығы пациенттің жүргізілетін емдеуге реакциясымен анықталуы керек. Кейбір инфекциялар (мысалы, остеомиелит) ұзағырақ емдеуді қажет етеді. Емдеу клиникалық жағдайды қайта қарастырмай 14 күннен аспауы керек (ұзартылған емдеуге қатысты 4.4 бөлімін қараңыз).

*Салмағы  $>40$  кг балалар мен ересектер*

Тәулігіне үш рет 1 таблеткадан 500 мг/125 мг.

#### **Пациенттердің ерекше топтары**

*Балалар*

*Салмағы  $<40$  кг балалар*

Балалардағы ұсынылатын дозалау режимі:

- тәулігіне 20 мг/5 мг/кг-ден тәулігіне 60 мг/15 мг/кг-ге дейін, үш қабылдауға бөлінген.

Балаларды емдеу үшін Клавунатты таблетка түрінде, педиатриялық пакеттердегі ішке қабылдауға арналған суспензия түрінде қолдануға болады.

Клавунат таблеткаларын бөлу мүмкін еместігіне байланысты дене салмағы 25 кг аз балаларға қолдануға болмайды.

Төмендегі кестеде 500 мг / 125 мг бір таблетканы қабылдағаннан кейін дене салмағы 25 кг-ден 40 кг дейінгі балалар үшін алынған доза (дене салмағының мг / кг) берілген.

Дене салмағы (кг)	40	35	30	25	Ұсынылатын бір реттік доза (дене салмағының мг/кг), жоғарыдан қараңыз
Амоксициллин (мг/кг) бір реттік дозада (1 таблетка)	12.5	14.3	16.7	20.0	6.67 - 20
Клавулан қышқылы (мг/кг) бір реттік дозада (1 таблетка)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.67 – 5

6 жастағы және дене салмағы 25 кг аз балаларды емдеу үшін педиатриялық пакеттердегі ішке қабылдау үшін суспензия дайындауға арналған ұнтақ түріндегі Клавунатты қолданған жөн.

Амоксициллин/клавулан қышқылының дозаларын тәулігіне дене салмағының әр кг-на шаққанда 40 мг/10 мг артық дозада 4:1 арақатынасында 2 жасқа толмаған балаларда қолдану туралы деректер жоқ.

*Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

*Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде сақ болу ұсынылады, сондай-ақ бауыр функциясына тұрақты мониторинг жасау қажет.

*Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Дозаны түзету амоксициллиннің ұсынылатын ең жоғарғы деңгейіне негізделеді.

Креатинин клиренсі (CrCl) 30 мл/мин көп пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

*Салмағы >40 кг балалар мен ересектер*

Креатинин клиренсі - 10-30 мл/мин	тәулігіне екі рет 500 мг/125 мг
Креатинин клиренсі < 10 мл/мин	тәулігіне бір рет 500 мг/125 мг
Гемодиализ	Диализ кезінде әр 24 сағат сайын 500 мг/125 мг + 500 мг/125 мг, диализ сеансының соңында тағы бір доза қосымша қолданылады (амоксициллин мен клавулан қышқылының сарысу концентрациясының төмендеуіне байланысты)

*Салмағы <40 кг балалар*

Креатинин клиренсі - 10-30 мл/мин	15 мг/3.75 мг/кг тәулігіне екі рет (ең жоғарғысы тәулігіне екі рет 500 мг/125 мг).
Креатинин клиренсі < 10 мл/мин	тәулігіне бір рет 15 мг/3.75 мг/кг (ең жоғарғысы 500 мг/125 мг)
Гемодиализ	15 мг/3.75 мг/кг тәулігіне бір рет. Гемодиализді бастамас бұрын 15 мг/3.75 мг/кг енгізу керек. Диализ аяқталғаннан кейін препараттың қажетті концентрациясын сақтау үшін 15 мг/3.75 мг/кг енгізу керек.

### **Қолдану тәсілі**

Ішке қабылдауға арналған.

Таблеткаларды шайнамай, бүтіндей жұту керек.

Қажет болса, жұтынуды жеңілдету үшін таблеткаларды екі бөлікке бөлуге болады. Екі жарты бөлігін біртіндеп, кідірмей және шайнамай жұту керек.

Асқазан-ішек жолының ықтимал бұзылуларын азайту және амоксициллиннің/клавулан қышқылының сіңуін арттыру үшін препаратты тамақтану кезінде қабылдау керек.

Емдеу ұзақтығы 14 күннен аспауы керек.

### **4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- әсер етуші заттарға, пенициллиндерге немесе 6.1 бөлімінде аталған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

- анамнезіндегі басқа бета-лактамы антибиотиктерге (цефалоспориндер, карбапенемдер немесе монобактамдар) дереу типтегі аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакциясы
- анамнезіндегі амоксициллин/клавулан қышқылы біріктірілімін қабылдау аясында дамыған сарғаю немесе бауыр функциясының бұзылуы

#### 4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Клавунат препаратымен емдеуді бастамас бұрын пенициллиндерге, цефалоспориндерге немесе басқа бета-лактамы антибиотиктерге алдындағы аса жоғары сезімталдық реакцияларына қатысты анамнезін мұқият жинау қажет.

Пенициллин қабылдайтын пациенттерде ауыр және кейде өлімге әкелетін аса жоғары сезімталдық реакциялары (терінің анафилактоидты және ауыр жағымсыз реакцияларын қоса) сипатталған. Аса жоғары сезімталдық реакциялары сонымен қатар миокард инфарктісіне әкелуі мүмкін ауыр аллергиялық реакция — Коунис синдромына дейін үдеуі мүмкін (4.8 бөлімін қараңыз). Бұл реакциялар анамнезінде пенициллинге аса жоғары сезімталдығы бар пациенттерде, сондай-ақ атопиялық жағдайлары бар пациенттерде жиірек туындайды. Егер аллергиялық реакция туындаса, амоксициллинмен / клавулан қышқылымен емдеуді тоқтатып, тиісті баламалы емдеуді тағайындау қажет.

Дәрілік индукцияланған энтероколит синдромы (DIES) көбінесе амоксициллин/клавуланат қабылдаған балаларда байқалды (4.8 бөлімін қараңыз). DIES – терінің аллергиялық немесе респираторлық симптомдары болмаған кезде ұзаққа созылған құсудың негізгі симптомы бар аллергиялық реакция (препаратты қолданғаннан кейін 1-4 сағаттан соң). Қосымша симптомдары іштің ауыруын, диареяны, гипотензияны немесе нейтрофилиямен көрінетін лейкоцитозды қамтуы мүмкін. Шокқа дейін үдеуді қоса, ауыр жағдайлар байқалды.

Егер инфекция амоксициллинге сезімтал микроорганизмдер туындатқаны дәлелденген жағдайда, ресми нұсқауларға сәйкес амоксициллиннен/ клавулан қышқылынан амоксициллинге ауысу мүмкіндігін қарастырған жөн.

Клавунат препаратының бұл дәрілік түрі болжамды патогендердің бета-лактамы препараттарға төзімділігі жоғары, яғни клавулан қышқылының тежелуіне сезімтал бета-лактамазалармен жанамаласпау қаупі жоғары болған кезде қолдануға жарамсыз болып келеді. Препараттың бұл түрін пенициллинге резистентті *S. pneumoniae* емдеу үшін қолдануға болмайды.

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

Егер инфекциялық моноклеозға күмән болса, Клавунат препаратын қабылдамау керек, өйткені амоксицилинді қолданғаннан кейін де байқалатын инфекциялық моноклеоз туындатқан қызылша тәрізді бөртпе пайда болуы мүмкін.

Амоксициллинмен емдеген кезде аллопуринолды бір мезгілде қабылдау терінің аллергиялық реакцияларының туындау ықтималдығын арттырады.

Жекеленген жағдайларда ұзақ уақыт қолдану сезімтал емес микроорганизмдердің шамадан тыс көбеюіне әкелуі мүмкін.

Пустулалардың пайда болуымен байланысты қызбамен көрінетін жайылған эритеманың емдеудің басында туындауы жедел жайылған экзантематозды пустулездің (AGEP) симптомы болуы мүмкін (4.8 бөлімін қараңыз). Бұл реакция Клавунат препаратын қолдануды тоқтатуды талап етеді және болашақта амоксицилинді кейін қолдануға қарсы көрсетілім болып табылады.

Бауыр функциясының бұзылу белгілері бар пациенттерде амоксицилинді/клавулан қышқылын сақтықпен қолдану керек (4.2, 4.3 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Бауыр тарапынан бұзылулар туралы негізінен еркектер мен егде жастағы пациенттерде хабарланды, олар ұзақ мерзімді емдеуге байланысты болуы мүмкін. Аталған бұзылулар

балаларда өте сирек хабарланды. Пациенттердің барлық топтарында симптомдар, әдетте, емдеу кезінде немесе одан кейін көп ұзамай туындайды, бірақ сирек жағдайларда емдеу аяқталғаннан кейін бірнеше аптадан кейін ғана пайда болуы мүмкін. Ондай құбылыстар, әдетте, қайтымды. Бауыр тарапынан бұзылулар ауыр, өте сирек жағдайларда өлімге әкелуі мүмкін. Ондай құбылыстар әрдайым дерлік ауыр негізгі ауруы бар пациенттерде немесе бауырға белгілі ықтимал жағымсыз әсері бар препараттарды бір мезгілде қабылдаған пациенттерде байқалды (4.8 бөлімін қараңыз).

Амоксициллинді қоса, бактерияға қарсы барлық дерлік препараттарды қолданғанда антибиотикотерапиямен байланысты колиттің дамығаны туралы хабарланды және оның ауырлығы жеңілден өмірге қауіп төндіретінге дейін өзгеруі мүмкін (4.8 бөлімін қараңыз). Сондықтан кез келген антибиотиктерді қабылдаған кезде немесе емдеу курсы аяқталғаннан кейін диареясы бар пациенттерде осы патологияның туындау ықтималдылығын есте ұстаған жөн. Антибиотикотерапиямен байланысты колит дамыған жағдайда Клавулат препаратымен емдеуді дереу тоқтату керек, дәрігермен кеңесу ұсынылады және тиісті емдеуді бастау керек. Бұл жағдайда перистальтиканы басатын препараттарды қолдануға болмайды.

Ұзақ мерзімді емдеу кезінде бүйрек, бауыр және қан тұзу функциясын қоса, ағзалар жүйесінің функцияларын мезгіл-мезгіл бағалау ұсынылады.

Амоксициллинді/клавулат қышқылын қабылдаған пациенттерде сирек жағдайларда протромбин индексінің жоғарылағаны байқалды. Антикоагулянттарды бір мезгілде қолданған кезде тиісті бақылау жүргізілуі керек. Антикоагуляцияның қажетті деңгейін ұстап тұру мақсатында пероральді антикоагулянттардың дозасын түзету қажет болуы мүмкін (4.5 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге дозаны бұзылу дәрежесіне қарай түзету керек (4.2 бөлімін қараңыз).

Диурезі төмендеген пациенттерде кристаллурия (бүйректің жедел жеткіліксіздігін қоса), негізінен парентеральді ем кезінде өте сирек байқалды. Амоксициллиннің жоғары дозаларын қабылдаған кезде сұйықтықты жеткілікті қабылдауды және амоксициллинмен байланысты кристаллурияның даму ықтималдығын азайту үшін диурезді демеу керек. Қуық катетеризациясы бар пациенттерде катетердің өткізгіштігін үнемі тексеріп отыру керек (4.8 және 4.9 бөлімдерін қараңыз).

Амоксициллинмен емдеген кезде несептегі глюкозаның бар-жоғын тексергенде глюкооксидазаны анықтаудың ферменттік әдістерін қолдану керек, өйткені ферменттік емес әдістерді қолданғанда жалған оң нәтижелер алу мүмкіндігі бар.

Клавулат препаратында клавулат қышқылының болуы IgG мен альбуминнің эритроциттер жарғақшаларымен спецификалық емес байланысуына әкелуі мүмкін, бұл Кумбс сынамасының жалған оң нәтижелеріне әкелуі мүмкін.

Амоксициллинді/клавулат қышқылын қабылдаған және салдарынан *Aspergillus* туындатқан инфекция жоқ екені расталған пациенттерде Bio-Rad Laboratories шығарған Platelia *Aspergillus* қолдану арқылы ферменттік иммундық талдаудың оң нәтижелері туралы хабарламалар болды. Bio-Rad Laboratories шығарған Platelia *Aspergillus* пайдалану арқылы ферменттік иммундық талдау жүргізгенде *Aspergillus* жатпайтын полисахаридтермен және полифураноздармен айқаспалы реакциялар туралы хабарланды. Сондықтан амоксициллинмен/клавулат қышқылымен ем алған пациенттердегі оң талдау нәтижелерін сақтықпен түсіндіріп, басқа диагностикалық әдістермен растау керек.

Бұл препараттың құрамында бір дозасына 1 ммольден аз (23 мг) *натрий* бар, яғни іс жүзінде құрамында натрий жоқ.

#### **4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

*Пероральді антикоагулянттар*

Практикада пероральді антикоагулянттар мен пенициллин қатарындағы антибиотиктер кеңінен қолданылады, бірақ олардың бір-бірімен өзара әрекеттесуі туралы хабарламалар тіркелген жоқ. Алайда, аценокумарол немесе варфарин қабылдаған және амоксициллинмен емдеу курсы тағайындалған пациенттерде халықаралық қалыптасқан қатынастың жоғарылаған жағдайлары сипатталған. Егер осы препараттарды бір мезгілде қолдану қажет болса, амоксициллинді қосқанда немесе тоқтатқанда протромбин уақытын немесе халықаралық қалыптасқан қатынасты мұқият бақылау керек. Бұдан басқа, пероральді антикоагулянттардың дозасын түзету қажет болуы мүмкін (4.4 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

*Метотрексат.*

Пенициллиндер метотрексаттың шығарылуын төмендетуі мүмкін, бұл уыттылықтың ықтимал жоғарылауын туындатады.

*Пробенецид*

Пробенецидті бір мезгілде қолдану ұсынылмайды. Пробенецид амоксициллиннің бүйректің өзекшелік секрециясын төмендетеді. Пробенецидті бір мезгілде қолдану қандағы амоксициллиннің (бірақ клавулан қышқылының емес) деңгейі мен болу ұзақтығының жоғарылауына әкелуі мүмкін.

*Микофенолат мофетил.*

Микофенолат мофетилмен ем алатын пациенттерде клавулан қышқылымен пероральді амоксициллинді қолдануды бастағаннан кейін микофенол қышқылының белсенді метаболитінің дозаға дейінгі концентрациясы шамамен 50% - ға төмендеуі мүмкін. Дозаға дейінгі деңгейдің бұл өзгеруі микофенол қышқылының жалпы экспозициясының өзгеруіне толық сәйкес келмеуі мүмкін. Демек, трансплантат дисфункциясының клиникалық растамасы болмаса, микофенолат мофетил дозасын өзгерту әдетте қажет емес. Дегенмен, біріктірілімді қолданғанда және антибиотиктермен емдеуден кейін көп ұзамай мұқият мониторинг жүргізу қажет.

#### **4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация**

*Жүктілік*

Жануарларға жүргізілген зерттеулер жүктілікке, эмбриондық дамуға/антенатальдық немесе постнатальдық дамуға қатысты тікелей немесе жанама жағымсыз әсерді көрсетпейді (5.3 бөлімін қараңыз). Жүктілік кезінде Клавулат препаратын қолданудың шектеулі деректері препараттың жүктілік ағымына немесе шарананың/жаңа туған нәрестенің дамуына тигізетін жағымсыз әсерін анықтаған жоқ.

Қағанағы мерзімінен бұрын жарылған (pPROM) әйелдердің қатысуымен жүргізілген бір зерттеуде амоксициллинді/клавулан қышқылын профилактикалық қолдану жаңа туған нәрестелерде некроздық энтероколиттің даму қаупінің жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін екендігі хабарланды. Басқа дәрілік препараттар жағдайындағыдай, жүктілік кезінде қолданудан аулақ болу керек, егер дәрігер оны қажет деп санайтын жағдайлардан басқа.

*Бала емізу*

Препараттың екі әсер етуші заты да емшек сүтімен бірге шығады (клавулан қышқылының емшектегі балаларға әсері туралы деректер жоқ). Сондықтан, бала емізгенде диарея және шырышты қабықтардың зең инфекциясы сияқты симптомдар пайда болуы мүмкін, бұл жағдайларда бала емізуді тоқтату керек. Амоксициллинді/клавулан қышқылын бала емізген кезде емдеуші дәрігердің пайда-қауіп арақатынасын бағалағаннан кейін ғана қолдану керек.

*Фертильділік*

Деректер жоқ.

#### **4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

Клавунат препаратының көлік құралдарын басқару қабілетіне және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері туралы зерттеулер жүргізілген жоқ. Дегенмен, пациенттерді осы әрекет түрлеріне әсер етуі мүмкін ықтимал жағымсыз құбылыстар (мысалы, аллергиялық реакциялар, бас айналу, құрысулар) туралы хабардар ету керек (4.8 бөлімін қараңыз).

#### 4.8 Жағымсыз реакциялар

Препараттың ең жиі жағымсыз реакциялары диарея, жүрек айну және құсу болып табылады.

Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау мынадай критерийлерге сәйкес жүргізіледі: *өте жиі* ( $\geq 1/10$ ), *жиі* ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$ -ға дейін), *жиі емес* ( $\geq 1/1000$ -нан  $< 1/100$ -ге дейін), *сирек* ( $\geq 1/10000$ -нан  $< 1/1000$ -ға дейін), *өте сирек* ( $< 1/10000$ ), *белгісіз* (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

<b>Инфекциялар мен инвазиялар</b>	
Тері және шырышты жамылғылардың кандидозы	Жиі
Сезімтал емес микроорганизмдердің өсуі	Белгісіз
<b><u>Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар</u></b>	
Қайтымды лейкопения (нейтропенияны қоса)	Сирек
Тромбоцитопения	Сирек
Қайтымды агранулоцитоз	Белгісіз
Гемоліздік анемия	Белгісіз
Қан кету уақыты мен протромбин уақытының ұзаруы <sup>1</sup>	Белгісіз
<b><u>Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар<sup>8</sup></u></b>	
Ангиневроздық ісіну	Белгісіз
Анафилаксия	Белгісіз
Сарысу құю ауруы	Белгісіз
Аллергиялық васкулит	Белгісіз
<b><u>Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар</u></b>	
Бас айналу,	Жиі емес
Бас ауыру	Жиі емес
Қайтымды жоғары белсенділік	Белгісіз
Құрысулар <sup>1</sup>	Белгісіз
Асептикалық менингит	Белгісіз
<b><u>Жүрек тарапынан бұзылулар</u></b>	
Коунис синдромы <sup>1</sup> (аллергиялық коронарлық синдром)	Белгісіз
<b><u>Асқазан-ішек бұзылулары</u></b>	
Диарея	Өте жиі
Жүрек айну <sup>2</sup>	Жиі
Құсу	Жиі
Асқорыту бұзылулары	Жиі емес
Антибиотикпен астасқан колит <sup>3</sup>	Белгісіз
Қара түкті тіл	Белгісіз

Дәрілік препарат индукциялаған энтероколит синдромы, жедел панкреатит	Белгісіз
<b>Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар</b>	
АСТ және/немесе АЛТ деңгейінің жоғарылауы <sup>4</sup>	Жиі емес
Гепатит <sup>5</sup>	Белгісіз
Холестаздық сарғаю <sup>5</sup>	Белгісіз
<b>Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар<sup>6</sup></b>	
Тері бөртпесі	Жиі емес
Қышыну	Жиі емес
Есекжем	Жиі емес
Мультиформалы эритема	Сирек
Стивенс-Джонсон синдромы	Белгісіз
Уытты эпидермалық некролиз	Белгісіз
Буллезді эксфолиативті дерматит	Белгісіз
Жедел жайылған экзантематозды пустулез (AGEP) <sup>1</sup>	Белгісіз
Эозинофилиямен және жүйелі симптомдармен білінетін дәрілік реакция (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS синдром)	Белгісіз
IgA тәуелді тізбектік дерматоз	Белгісіз
<b>Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар</b>	
Интерстициальді нефрит	Белгісіз
Кристаллурия (бүйректің жедел зақымдануын қоса) <sup>7</sup>	Белгісіз
<sup>1</sup> 4.4 бөлімін қараңыз <sup>2</sup> Жүрек айну ең жоғары дозаларды пероральді қабылдаған кезде жиірек туындайды. Егер асқазан-ішек жолының реакциясы айқын болса, оларды тамақтану кезінде амоксициллинді/клавулан қышқылын қабылдау арқылы азайтуға болады. <sup>3</sup> Жалғанжарғақшалы колит пен геморрагиялық колитті қосқанда (4.4 бөлімін қараңыз) <sup>4</sup> Бета-лактамы антибиотиктер қабылдаған пациенттерде АСТ және/немесе АЛТ деңгейінің орташа жоғарылағаны байқалды, бірақ бұл құбылыстың маңыздылығы белгісіз. <sup>5</sup> Бұл реакциялар басқа пенициллиндер мен цефалоспориндерді қолданғанда байқалды (4.4 бөлімін қараңыз). <sup>6</sup> Аса жоғары сезімтал дерматит реакциясы туындаған кезде емдеуді тоқтату керек (4.4 бөлімін қараңыз). <sup>7</sup> 4.9 бөлімін қараңыз. <sup>8</sup> 4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз.	

### **Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**

Дәрілік препараттың (ДП) «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК  
<http://www.ndda.kz>

#### **4.9 Артық дозалану**

*Симптомдары:* асқазан-ішек жолының бұзылыстары және су-электролит теңгерімінің бұзылулары болуы мүмкін. Амоксициллинді қабылдаумен байланысты және жекеленген жағдайларда бүйрек жеткіліксіздігінің дамуына әкелген кристаллурия байқалды (4.4 бөлімін қараңыз).

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде және жоғары дозаларды қабылдайтын пациенттерде құрысулар туындауы мүмкін.

Амоксициллин қуық катетерінде, негізінен препараттың жоғары дозаларын вена ішіне енгізгеннен кейін шөгуі мүмкін. Өткізгіштігін үнемі тексеріп отыру керек (4.4 бөлімін қараңыз).

*Емі:* симптоматикалық ем жүргізу, су-электролит теңгерімін түзету. Амоксициллинді/клавулан қышқылын гемодиализдің көмегімен қанағымнан шығаруға болады.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

#### **5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Жүйелі қолданылатын бактерияға қарсы препараттар. Бета-лактамы бактерияға қарсы препараттар, пенициллиндер. Пенициллиндер бета-лактамаза тежегіштерімен біріктірілімде. Амоксициллин және бета-лактамаза тежегіші. АТХ коды J01CR02

#### *Әсер ету механизмі*

Амоксициллин бактериялардың жасуша қабырғасының ажырамас құрылымдық компоненті болып табылатын бактериялық пептидогликанның биосинтетикалық метаболизмі процесінде бір немесе бірнеше ферменттерді (көбінесе пенициллинбайланыстырғыш ақуыздар деп аталатын — ПБА) тежейтін жартылай синтетикалық пенициллин (бета-лактамы антибиотик) болып табылады. Пептидогликан синтезінің тежелуі жасуша қабырғасының әлсіреуіне әкеледі, салдары жасушалар лизисі мен өлімі болып табылады.

Амоксициллин резистентті бактериялар өндіретін бета-лактамазалардың ыдырауына бейім, сондықтан монотерапиядағы амоксициллиннің белсенділік спектріне осы ферменттерді өндіретін организмдер кірмейді.

Клавулан қышқылы құрылымдық жағынан пенициллиндермен тектес бета-лактамы болып табылады. Ол бета-лактамазаның кейбір ферменттерінің белсенділігін жояды, осылайша амоксициллин белсенділігінің жойылуын болдырмайды. Монотерапиядағы клавулан қышқылы клиникалық маңызды бактерияға қарсы әсер етпейді.

#### *Фармакокинетикалық / фармакодинамикалық байланыс*

Ең төмен тежегіш концентрациядан ( $T > MIC$ ) асып кету уақыты амоксициллин үшін тиімділіктің негізгі анықтаушы факторы болып саналады.

#### *Резистенттілігінің даму механизмі*

Амоксициллинге/клавулан қышқылына резистенттілік дамуының 2 механизмі бар:

- В, С, D кластарын қоса, клавулан қышқылының әсеріне сезімтал емес бактериялық бета-лактамазалармен белсенділігін жою;
- пенициллинбайланыстырғыш ақуыздың деформациясы, бұл антибиотиктің микроорганизмге аффинділігінің төмендеуіне әкеледі.

Бактерия қабырғасының өткізбеушілігі, сондай-ақ эффлюкс сорғыларының механизмдері, әсіресе грамтеріс микроорганизмдерде резистенттілікті туындатуы немесе дамуына ықпал етуі мүмкін.

Бақылау нүктелері

Микробқа қарсы сезімталдықты тестілеу жөніндегі еуропалық комитет (EUCAST) белгілеген амоксициллиннің/клавулан қышқылының ең төмен тежегіш концентрациясының клиникалық шекаралық мәндері

Микроорганизмдер	Сезімталдықтың бақылау нүктелері (мкг/мл)	
	Қабылдағыш	Тұрақты
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0.001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus spp.</i>	Ескертпе <sup>2a, 3a, 3b, 4</sup>	Ескертпе <sup>2a, 3a, 3b, 4</sup>
<i>Enterococcus spp.</i> <sup>7</sup>	$\leq 4^{1, 5}$	$> 8^{1, 5}$
А, В, С, G тобындағы стрептококктар <sup>2b, 8</sup> (менингиттен басқа көрсетілімдер)	Ескертпе <sup>2b</sup>	Ескертпе <sup>2b</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>8</sup>	$\leq 0.5^{1, 6}$	$> 1^{1, 6}$
Enterobacterales асқынбаған НШЖ кезінде	$\leq 32^1$	$> 32^1$
Грамтеріс аэробтар	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Грамоң анаэробтар ( <i>Clostridioides difficile</i> қоспағанда)	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Түрге тән емес бақылау нүктелері	$\leq 2^1$	$> 8^1$
<i>Viridans</i> тобының стрептококктары <sup>8</sup>	Ескертпе <sup>2a, 9</sup>	Ескертпе <sup>2a, 9</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 0.001^1$	$> 8^1$

<sup>1</sup> Сезімталдықты анықтау үшін клавулан қышқылының концентрациясы 2 мг/л деңгейінде белгіленді.

<sup>2a</sup> Кестедегі бақылау нүктелерінің мәні бензилпенициллиннің бақылау нүктелеріне негізделген. Сезімталдық бензилпенициллинге сезімталдықпен анықталады.

<sup>2b</sup> А, В, С және G топтарындағы стрептококктардың пенициллиндерге сезімталдығы В тобындағы стрептококктар үшін феноксиметилпенициллиндер мен изоксазолилпенициллиндерді қоспағанда, бензилпенициллинге сезімталдығымен (менингиттен басқа көрсетілімдер) анықталады.

<sup>3a</sup> Стафилококктардың көпшілігі пеницилиназа өндірушілері, ал кейбіреулері метициллинге төзімді болып келеді. Бұл механизмдердің кез келгені оларды бензилпенициллинге, феноксиметилпенициллинге, ампициллинге, амоксициллинге, пиперациллинге және тикарциллинге төзімді етеді. Бензилпенициллинге төзімді, бірақ цефокситинге сезімтал стафилококктар бета-лактамаза тежегіштерінің біріктірілімдеріне, изоксазолилпенициллиндерге (оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин және флуклоксациллин) және нафциллинге сезімтал. Препараттарды пероральді қолданған жағдайда инфекцияның орналасқан жерінде жеткілікті экспозициясын қамтамасыз ету үшін сақтық таныту керек. Цефокситинге төзімді стафилококктар барлық пенициллиндерге төзімді.

<sup>3b</sup> Коагулазонегативті стафилококктардың көпшілігі пеницилиназа өндірушілері, ал оның кейбіреулері метициллинге төзімді болып келеді. Кез келген механизм оларды бензилпенициллинге, феноксиметилпенициллинге, ампициллинге, амоксициллинге, пиперациллинге және тикарциллинге төзімді етеді. Қазіргі таңда коагулазонегативті стафилококктардағы пеницилиназа өндірілуін сенімді түрде анықтаудың қолжетімді

әдістері жоқ, бірақ метициллинге резистенттілікті сипатталғандай цефокситиннің көмегімен анықтауға болады.

<sup>4</sup> Ампициллинге сезімтал *S. saprophyticus* тесА-теріс және ампициллинге, амоксициллинге және пиперациллинге сезімтал (бета-лактамаза тежегішімен немесе онсыз) болып келеді.

<sup>5</sup> Ампициллинге, амоксициллинге және пиперациллинге (бета-лактамаза тежегішімен немесе онсыз) сезімталдықты ампициллинмен жорамалдауға болады. Ампициллинге резистенттілік *E. faecalis* сирек кездеседі (ЕТБК көмегімен растау), бірақ *E. faecalis* жиі кездеседі.

<sup>6</sup> Бета-лактамадарға резистенттілік механизмдерін болдырмау үшін 1 мкг дозада оксациллинмен жүргізілетін дискілік скринингтік тестіні немесе бензилпенициллинмен жүргізілетін ЕТТК тестін пайдалану керек. Теріс скрининг нәтижесінде (оксациллиннің тежелу аймағы  $\geq 20$  мм немесе бензилпенициллиннің ЕТТК  $\leq 0,06$  мг/л) клиникалық бақылау нүктелері қолжетімді барлық бета-лактамады препараттар алдағы тестілеуіңіз сезімтал болып саналуы мүмкін.

<sup>7</sup> Энтерококктар үшін аминопенициллиннің бақылау нүктелері вена ішіне енгізген кездегі мәліметтерге негізделген. Пероральді қолдану тек несеп шығару жолдарының инфекциялары кезінде қолданылады.

<sup>8</sup> Бета-лактамаза тежегішін қосу клиникалық пайда әкелмейді.

<sup>9</sup> Бензилпеницилинді (ЕТТК немесе дискілік диффузия) *Viridans* тобының стрептококктарында бета-лактамадарға төзімділігіне скрининг жасау үшін пайдалануға болады. Скрининг нәтижелері бойынша теріс санатқа жатқызылған изоляттар клиникалық бақылау нүктелері көрсетілген бета-лактамады препараттарға сезімтал болуы мүмкін. Скрининг кезінде оң деп жіктелген изоляттар жеке препараттарға сезімталдықтың бар-жоғына тексерілуі керек. Бензилпенициллинге теріс скринингтік нәтижесі бар изоляттар үшін (ЕТБК  $\leq 0,25$  мг/л) сезімталдықты бензилпенициллинмен немесе ампициллинмен жорамалдауға болады. Бензилпенициллин-оң изоляттар үшін (ЕТБК  $> 0,25$  мг/л) сезімталдық ампициллинмен анықталады.

Резистенттіліктің таралуы жеке түрлер үшін географиялық орналасу мен уақытқа байланысты өзгеруі мүмкін. Препаратты тағайындар алдында штаммдардың сезімталдығын мүмкіндігінше жергілікті деректерге сәйкес бағалау қажет. Қажет болса, резистенттіліктің жергілікті таралуы препаратты, ең болмағанда, инфекциялардың кейбір типтерінде қолданудың пайдасы күмәнді болған кезде сарапшыдан кеңес алу керек.

#### Қарапайым қабылдағыш түрлер

##### Аэробты грамон микроорганизмдер

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (метициллинге сезімтал)<sup>‡</sup>

*Koagulazaneгативті стафилококктар* (метициллинге сезімтал)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* және басқа бета-гемолиздік стрептококктар

*Viridans* тобының *Streptococcus*

##### Аэробты грамтеріс микроорганизмдер

*Caryocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

<u>Анаэробты микроорганизмдер</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella spp.</i>
<u>Жүре пайда болған төзімділік проблема туындатуы мүмкін түрлер</u>
<u>Аэробты грамоң микроорганизмдер</u> <i>Enterococcus faecium</i> § <u>Аэробты грамтеріс микроорганизмдер</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Табиғи резистенттілігі бар түрлер</u>
<u>Аэробты грамтеріс микроорганизмдер</u> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Басқа микроорганизмдер</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Жүре пайда болған резистенттілік механизмі болмаған кезде табиғи аралық сезімталдық £ Метициллинге резистентті барлық стафилококктар амоксициллинге/ клавулан қышқылына төзімді болып келеді 1 Пенициллинге төзімді <i>Streptococcus pneumoniae</i> амоксициллиннің/клавулан қышқылының осы түрімен емдеу керек (4.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз). 2 Сезімталдығы төмен штаммдар ЕО-ның кейбір елдерінде 10% - дан жоғары жиілікте тіркелді.

## 5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

### Сіңірілуі

Амоксициллин мен клавулан қышқылы препаратының екі әсер етуші заты да рН физиологиялық мәні бар сулы ерітіндіде толығымен диссоциацияланады. Екі компонент пероральді енгізген кезде асқазан-ішек жолында тез және толық сіңеді. Препаратты ішке қабылдағаннан кейін оның биожетімділігі шамамен 70% құрайды. Препараттың плазмадағы екі компонентінің бейіндері ұқсас және пероральді қабылдағаннан кейін шамамен бір сағаттан соң ең жоғарғы концентрацияға жетеді. Амоксициллин/ клавулан қышқылы 500 мг / 125 мг таблеткалары тәулігіне 3 рет ашқарынға дені сау еріктілер тобына енгізілген зерттеудің фармакокинетикалық нәтижелері төменде келтірілген.

Орташа (±SD) фармакокинетикалық параметрлері					
Енгізілетін белсенді	Дозасы	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>	AUC	T <sub>1/2</sub>

заттар	(мг)	(мг/л)	(сағат)	(мг. сағ/мл)	(сағат)
<b>Амоксициллин</b>					
500 мг/125 мг амоксициллин / клавулан қышқылы	500	7.19 ± 2.26	1,5 (1.0-2.5)	53.5 ± 8.87	1.15 ± 0.20
<b>Клавулан қышқылы</b>					
500 мг/125 мг амоксициллин / клавулан қышқылы	125	2.40 ± 0.83	1,5 (1.0-2.0)	15.72 ± 3.86	0,98 ± 0.12

\* Медиана (ауқым)

$C_{max}$  — қан плазмасындағы ең жоғарғы концентрация.

$T_{max}$  — қан плазмасындағы ең жоғарғы концентрацияға жету уақыты.

AUC — «концентрация-уақыт» қисығы астындағы аудан.

$T_{1/2}$  — жартылай шығарылу кезеңі.

Амоксициллин/клавулан қышқылы біріктірілімін енгізгенде қол жеткізілген қан сарысуындағы амоксициллин концентрациясы амоксициллин мен клавулан қышқылының баламалы дозаларын бөлек пероральді енгізу арқылы алынған концентрацияларға ұқсас екені анықталды.

#### *Таралуы*

Қан плазмасындағы клавулан қышқылының жалпы көлемінің шамамен 25% - ы және қан плазмасындағы амоксициллиннің жалпы мөлшерінің 18%-ы ақуыздармен байланысады. Болжамды таралу көлемі амоксициллин үшін 1 кг дене салмағына шаққанда шамамен 0,3-0,4 л/кг және клавулан қышқылы үшін шамамен 0,2 л/кг құрайды.

$V_i$  енгізгеннен кейін амоксициллин мен клавулан қышқылы өтқалтада, ішпердеде, теріде, майлы тінде, бұлшықет тінде, синовиялық және перитонеальді сұйықтықта, өт пен іріңде анықталды. Амоксициллин ми-жұлын сұйықтығына жеткілікті дәрежеде енбейді.

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде препарат компоненттерінің организм тіндерінде айтарлықтай жинақталуының қандай да бір дәлелі анықталған жоқ. Амоксициллин, көптеген пенициллиндер сияқты, емшек сүтінде де анықталуы мүмкін. Клавулан қышқылының елеусіз мөлшерін емшек сүтінде де анықтауға болады (4.6 бөлімін қараңыз).

Амоксициллин де, клавулан қышқылы да плаценталық бөгеттен өтетіні анықталды (4.6 бөлімін қараңыз).

#### *Биотрансформациясы*

Амоксициллин несеппен бірге ішінара белсенді емес пенициллин қышқылы ретінде, қабылданған дозаның 10-25% - на баламалы мөлшерде шығарылады. Организмдегі клавулан қышқылы қарқынды метаболизмге ұшырайды және несеппен және нәжіспен бірге, сондай-ақ деммен шығатын ауа арқылы көмірқышқыл газы ретінде шығарылады.

#### *Элиминациясы*

Амоксициллин шығарылуының негізгі жолы бүйрек болып табылады, ал клавулан қышқылы бүйрек арқылы да, бүйректен тыс механизмдердің әсері арқылы да шығарылады.

Дені сау еріктілерде амоксициллиннің/клавулан қышқылының орташа  $T_{1/2}$  шамамен 1 сағ, ал орташа жалпы клиренсі шамамен 25 л/сағ құрайды. Амоксициллиннің шамамен 60-70%-ы және клавулан қышқылының шамамен 40-65% - ы амоксициллиннің/клавулан қышқылының бір таблеткасын 250 мг / 125 мг немесе 500

мг / 125 мг дозада қабылдағаннан кейінгі алғашқы 6 сағат ішінде несеппен бірге өзгермеген күйінде шығарылады

Әртүрлі зерттеулер көрсеткендей, несеппен бірге шығуы 24 сағаттық кезең ішінде амоксициллин үшін 50–85% және клавулан қышқылы үшін 27–60% құрайды. Клавулан қышқылы жағдайында заттың көп мөлшері қабылдағаннан кейінгі алғашқы 2 сағат ішінде шығарылады. Клавулан қышқылы жағдайында препараттың ең көп мөлшері қабылдағаннан кейінгі алғашқы 2 сағат ішінде шығарылады.

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

#### *Жас шамасы*

Амоксициллиннің жартылай шығарылу кезеңі шамамен 3 айдан 2 жасқа дейінгі балаларда және үлкен жастағы балалар мен ересектерде бірдей. Өте кішкентай балалар үшін (оның ішінде шала туған нәрестелер) өмірінің бірінші аптасында қабылдау арасындағы аралық бүйрек арқылы шығу жолдарының жетілмегендігіне байланысты күніне екі рет қабылдаудан аспауы керек.

Егде жастағы пациенттерде көбінесе бүйрек функциясы төмендейтіндіктен, дозаны сақтықпен таңдау керек, сонымен қатар бүйрек функциясын бақылау қажет.

#### *Жыныс*

Дені сау еркектер мен әйелдер амоксициллиннің/клавулан қышқылының біріктірілімін пероральді қабылдағаннан кейін жыныстың амоксициллиннің немесе клавулан қышқылының фармакокинетикасына айтарлықтай әсері анықталған жоқ.

#### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Амоксициллин/ клавулан қышқылы біріктірілімінің жалпы сарысу клиренсі бүйрек функциясының төмендеуіне пропорциялы түрде төмендейді. Препарат клиренсінің төмендеуі клавулан қышқылына қарағанда амоксициллин үшін айқынырақ, өйткені амоксициллиннің көп бөлігі бүйрек арқылы шығарылады. Сондықтан бүйрек жеткіліксіздігі кезінде дозалар клавулан қышқылының тиісті деңгейлерін сақтай отырып, амоксициллиннің шамадан тыс жиналуын болдырмауы керек.

#### *Бауыр функциясының бұзылуы*

Дозаларды сақтықпен тағайындау керек, сонымен қатар бауыр функциясы бұзылған пациенттерде бауыр функциясын үнемі бақылау керек.

### **5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Клиникаға дейінгі деректер барысында фармакологиялық қауіпсіздігінің, геноуыттылығының, репродукциялық және эмбриондық уыттылығының стандартты зерттеулерінің нәтижелерін ескере отырып, адам үшін аса қауіп анықталған жоқ.

Амоксициллинді/ клавулан қышқылын енгізу арқылы иттерге жүргізілген көп реттік доза уыттылығының зерттеулерінде асқазанның шырышты қабығының тітіркенгені, құсу және тіл түсінің өзгергені анықталды.

Амоксициллиннің/клавулан қышқылының немесе жеке компоненттерінің канцерогенділігіне зерттеулер жүргізілген жоқ.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ**

### **6.1 Қосымша заттардың тізбесі**

Повидон (К-30)

Натрий кроскармеллозасы

Микрокристалды целлюлоза рН 102

Магний стеараты

Аэросил 200

*Үлбірлі қабығы (опадрай ақ):*

Метилгидроксипропилцеллюлоза

Полиэтиленгликоль 4000

Титанның қостотығы

## **6.2 Үйлесімсіздігі**

Қатысты емес.

## **6.3 Жарамдылық мерзімі**

3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

## **6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

Құрғақ жерде 25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

## **6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

5 таблеткадан алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынады.

Пішінді ұяшықты 2 немесе 3 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

## **6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары**

Арнайы талаптар жоқ.

Кез келген пайдаланылмаған препарат немесе қалдықтар қолданыстағы заңнамаға сәйкес утилизациялануы тиіс.

## **6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

## **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

АТАБАЙ КИМЬЯ САН. ВЕ ТИДЖ. А.С

Acibadem, Koftuncu sok. No:1

34718 Kadıkoy, Стамбул, Түркия

тел: +90 (216) 326 69 65

факс: +90 (216) 340 13 77

[info@atabay.com](mailto:info@atabay.com)

## **7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«WHITE SAIL Басқарушы компаниясы» ЖШС

Қазақстан Республикасы, Алматы қ., 1 ш. а., 61/1 үй

Тел/факс: +7 777 727 27 07

Электронды пошта: whitesail20@mail.ru

## **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

ҚР-ДЗ-5№026070

## **9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН**

Бірінші тіркеу күні: 08.11.2022

Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні:

## **10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады  
<http://www.ndda.kz>