

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

## 1. Торговое название АМОКСИКОМБ / AMOXICOMB

**1.1. Международное непатентованное название**  
Амоксициллина тригидрат, калия клавуланат / Amoxicillin + Potassium clavulanate

**2. Лекарственная форма**  
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### Описание

**250мг/125мг:** Таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, овальной формы, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой 'А' с одной стороны и '63' с другой стороны.

**500мг/125мг:** Таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, овальной формы, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой 'А' с одной стороны и '64' с другой стороны.

**875мг/125мг:** Таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой 'А' с одной стороны и разделительной полосой между '6' и '5' с другой стороны.

### **3. Состав.**

*Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:*

*действующие вещества:* Амоксициллин тригидрат - 250 мг или 500 мг, или 875 мг; калия клавуланат эквивалентно клавулановой кислоте - 125 мг.

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмалгликолят, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, Опадрай белый 06B58855 (гипромеллоза 5 сР Е464, титана диоксид Е171, макрогол / ПЭГ 400, гипромеллоза 15 сР Е464).

### **4. Клиническая информация**

#### **4.1 Показания к применению**

Амоксикомб – антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении бактериальных патогенов, часто встречающихся в повседневной жизни и в больницах. Клавулановая кислота, ингибируя β-лактамазы, расширяет спектр активности амоксициллина, охватывающий широкий ряд микроорганизмов, включая многие устойчивые к другим бета-лактамам антибиотикам.

Амоксикомб предназначается для краткосрочного лечения бактериальных инфекций, вызванных β-лактамазопродуцирующими штаммами нечувствительными к амоксициллину. В других случаях рекомендуется рассмотреть возможность применения только амоксициллина.

#### **875мг/125мг и 500мг/125мг:**

- Острый бактериальный синусит (адекватно диагностированный)
- Острый средний отит
- Острое обострение хронического бронхита (адекватно диагностированное)
- Внебольничная пневмония
- Цистит
- Пиелонефрит

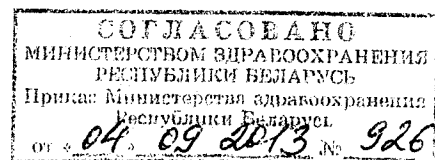
- Инфекции кожи и мягких тканей, в частности, флегмона, укусы животных и тяжелый дентальный абсцесс с распространяющейся флегмоной.

- Инфекции костей и суставов, в частности остеомиелит.

#### **250мг/125мг:**

- Острый бактериальный синусит (адекватно диагностируемый)

- Цистит
- Пиелонефрит
- Воспаление подкожной клетчатки
- Укусы животных



-Тяжелый дентальный абсцесс с распространением воспаления на подкожную клетчатку. Следует учитывать официальные руководства по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

Некоторые представители бактерий (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* и *Bacteroides species*) вырабатывают  $\beta$ -лактамазы, что делает их устойчивыми к амоксициллину.

Амоксикомб также эффективен при смешанных инфекциях, вызванных микроорганизмами, чувствительными к амоксициллину, и микроорганизмами, продуцирующими  $\beta$ -лактамазы.

#### 4.2. Способ применения и дозы

Для минимизации возможных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и оптимальной абсорбции препарат следует принимать в начале приема пищи.

Дозы назначаются в зависимости от содержания амоксициллина/клавулановой кислоты в препарате за исключением случаев, когда дозы устанавливаются в зависимости от содержания одного из компонентов.

При выборе дозы Амоксикомба для лечения отдельных инфекций следует учитывать:

- Предполагаемых возбудителей и их чувствительность к антибактериальным препаратам (см. «Меры предосторожности»)

- Тяжесть и локализацию инфекции

- Возраст, массу тела и функцию почек пациента.

Длительность лечения должна соответствовать показаниям и не должна превышать 14 дней без оценки целесообразности его продолжения.

#### 875мг/125мг:

*Взрослые и дети > 40 кг*

Рекомендуемые дозы:

-стандартная доза: (для всех показаний) 875 мг/125 мг два раза в день;

-повышенная доза - (особенно при инфекциях, таких как средний отит, синусит, инфекции нижних дыхательных путей и инфекции мочевыводящих путей): 875 мг/125 мг три раза в день.

*Дети < 40 кг*

Дети могут проходить лечение с использованием препарата Амоксикомб в форме таблеток или суспензии.

Рекомендуемые дозы:

- от 25 мг/3,6 мг/кг/день до 45 мг/6,4 мг/кг/день в два приема;

- при некоторых инфекциях (таких как средний отит, синусит и инфекции нижних дыхательных путей) можно рассмотреть возможность назначения вплоть до 70 мг/10 мг/кг/день в два приема.

Нет клинических данных относительно препаратов Амоксикомб 875мг/125мг, что касается доз, превышающих 45 мг/6,4 мг на кг в день у детей в возрасте младше 2 лет.

Нет клинических данных относительно препаратов Амоксикомб 875мг/125мг у пациентов в возрасте младше 2 месяцев.

Следовательно, нет возможности дать рекомендации относительно доз для такой популяции.

*Пожилрой возраст*

Считается, что нет необходимости в корректировке дозы.

*Нарушение функции почек*

Не требуется корректировки дозы у пациентов с клиренсом креатинина (CrCl) выше 30 мл/мин.

У пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин применение препарата Амоксикомб 875мг/125мг не рекомендуется, поскольку нет рекомендаций относительно корректировки доз.

*Нарушение функции печени*

Назначают с осторожностью, необходимо контролировать функцию печени через регулярные интервалы

#### 500мг/125мг:

Для взрослых и детей с массой тела 40 кг и более общая суточная доза Амоксикомба 500мг/125мг составляет 1500 мг амоксициллина/375 мг клавулановой кислоты при применении в соответствии с приведенными ниже рекомендациями. Для детей с массой тела менее 40 кг максимальная суточная доза таблеток Амоксикомба 500мг/125мг составляет 2400 мг амоксициллина/600 мг клавулановой кислоты при применении в соответствии с приведенными ниже рекомендациями.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

*Взрослые и дети с массой тела 40 кг и более*

1 таблетка 500 мг/125 мг три раза в день.

*Дети с массой тела менее 40 кг*

От 20 мг/5 мг/кг/день до 60 мг/15 мг/кг/день в три приема.

Отсутствуют клинические данные о применении Амоксикомба с соотношением активных компонентов 4:1 более 40 мг/10 мг/кг в день у детей в возрасте до 2 лет.

*Пациенты пожилого возраста*

Корректировка дозы не требуется.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Корректировка дозы основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина.

У пациентов со значением клиренса креатинина (CrCl) более 30 мл/мин корректировка дозы не требуется.

*Взрослые и дети с массой тела 40 кг и более*

CrCl: 10-30 мл/мин	1 таблетка 500 мг/125 мг 2 раза/сут
CrCl <10 мл/мин	1 таблетка 500 мг/125 мг 1 раз/сут
Гемодиализ	1 таблетка 500 мг/125 мг каждые 24 часа. Дополнительно назначают по 1 таблетке 500 мг/125 мг во время и после диализа (для компенсации снижения сывороточной концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты).

*Дети с массой тела менее 40 кг*

CrCl: 10-30 мл/мин	15 мг/3,75 мг/кг 2 раза/сут (не более 500 мг/125 мг 2 раза/сут)
CrCl <10 мл/мин	15 мг/3,75 мг/кг 1 раз/сут (не более 500 мг/125 мг)
Гемодиализ	15 мг/3,75 мг/кг 1 раз/сут Перед сеансом гемодиализа следует ввести одну дополнительную дозу 15 мг/3,75 мг/кг. Для восстановления концентрации активных ингредиентов Амоксикомба в крови вторую дополнительную дозу 15 мг/3,75 мг/кг следует ввести после сеанса гемодиализа.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Лечение проводят с осторожностью; регулярно осуществляют мониторинг функции печени (см. «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

**250мг/125мг:**

Для взрослых и детей с массой тела 40 кг и более общая суточная доза Амоксикомба 250мг/125мг составляет 750 мг амоксициллина/375 мг клавулановой кислоты при применении в соответствии с приведенными ниже рекомендациями.

*Взрослые и дети с массой тела 40 кг и более*

1 таблетка 250 мг/125 мг три раза в день.

*Дети с массой тела менее 40 кг*

Детям с массой тела менее 40 кг таблетки Амоксикомб 250мг/125мг назначать не рекомендуется.

*Пациенты пожилого возраста*

Корректировка дозы не требуется.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Корректировка дозы основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина.

У пациентов со значением клиренса креатинина (CrCl) более 30 мл/мин корректировка дозы не требуется.

CrCl: 10-30 мл/мин	1 таблетка 250 мг/125 мг 2 раза в день
CrCl <10 мл/мин	1 таблетка 250 мг/125 мг 1 раз в день

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

Гемодиализ	2 таблетки 250 мг/125 мг каждые 24 часа. Дополнительно назначают по 2 таблетки 250 мг/125 мг во время и после диализа (для компенсации снижения сывороточной концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты).
------------	--

*Дети с массой тела менее 40 кг*

Детям с массой тела менее 40 кг и значением клиренса креатинина менее 30 мл/мин назначение

Амоксикомба 250мг/125мг с соотношением амоксициллин/клавулановая кислота 2:1 не рекомендуется, поскольку отсутствует возможность корректировки дозы. Для таких пациентов рекомендуется Амоксикомб с соотношением амоксициллин/клавулановая кислота 4:1.

*Пациенты с нарушением функции печени*

Лечение проводят с осторожностью; регулярно осуществляют мониторинг функции печени (см. «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

#### 4.3 Противопоказания

Повышенная чувствительность к амоксициллину и/или клавулановой кислоте.

Гиперчувствительность к антибиотикам группы пенициллинов (в т. ч. перекрестная чувствительность к другим бета-лактамым антибиотикам, например, цефалоспорином). Холестатическая желтуха или нарушение функции печени в анамнезе, связанные с применением Амоксикомба.

#### 4.4 Особые предупреждения и предосторожности

Перед началом лечения Амоксикомбом необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие бета-лактамы препараты.

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

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

Данная лекарственная форма препарата непригодна для применения, если существует высокий риск того, что предполагаемые возбудители обладают резистентностью к бета-лактамым препаратам, непосредственной бета-лактамазами, чувствительными к ингибирующему действию клавулановой кислоты. Так как отсутствуют частные данные по  $T > MPK$  (минимальная подавляющая концентрация), а результаты оценки сопоставимых пероральных лекарственных форм имеют пограничную значимость, то данная лекарственная форма (без дополнительного амоксициллина) потенциально непригодна для лечения инфекций, вызванных пенициллин-резистентными штаммами *S. pneumoniae*.

У пациентов с нарушенной почечной функцией или получающих высокодозную терапию возможно развитие судорог. Терапии Амоксикомбом следует избегать в случае подозрения на инфекционный мононуклеоз, так как после применения амоксициллина на фоне указанного заболевания наблюдалось появление кореподобной сыпи.

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

Длительное применение препарата может приводить к чрезмерному размножению невосприимчивых микроорганизмов.

Развитие генерализованной эритемы с лихорадкой и образованием пустул в начале терапии является потенциальным симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза (ОГЭП) (см. «Побочное действие»). Такая реакция требует

прекращения терапии Амоксикомбом и является противопоказанием к последующему введению амоксициллина. Лечение пациентов с печеночной недостаточностью проводят с осторожностью.

Нежелательные явления со стороны печени наблюдались преимущественно у мужчин и пожилых пациентов и потенциально связаны с длительным лечением. Эти нежелательные явления в очень редких случаях наблюдались у детей.

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

Случаи антибиотико-ассоциированного колита, наблюдаемые на фоне терапии практически всеми антибактериальными препаратами, включая амоксициллин, могут варьировать по тяжести от легких до угрожающих жизни (см. «Побочное действие»).

Важно предположить этот диагноз у пациентов с диареей во время или после завершения любого курса антибиотикотерапии. В случае развития антибиотико-ассоциированного колита терапию Амоксикомбом немедленно прекращают, обращаются к врачу и проводят соответствующее лечение. В данной ситуации противопоказан прием средств, угнетающих перистальтику. Во время длительной терапии рекомендована периодическая оценка функций различных систем органов, включая почки, печень и органы кроветворения.

В редких случаях на фоне приема препарата отмечалось удлинение протромбинового времени. При одновременном приеме антикоагулянтов обязателен надлежащий контроль показателей свертывания. Может потребоваться корректировка дозы оральных антикоагулянтов для достижения желаемого уровня антикоагуляции.

У пациентов с почечной недостаточностью обязательна коррекция дозы в соответствии с уровнем недостаточности (см. «Способ применения и дозы»).

У пациентов со сниженным диурезом в редких случаях наблюдалась кристаллурия, преимущественно на фоне парентеральной терапии. Во время высоко дозной терапии амоксициллином рекомендовано достаточное потребление жидкости с целью снижения вероятности амоксициллин-ассоциированной кристаллурии. У пациентов с установленным в мочевом пузыре катетером обязательно регулярно контролировать его проходимость. Во время лечения глюкозурии оценку уровня глюкозы проводят с помощью ферментативных методов с глюкозооксидазой, так как неферментативные методы иногда дают ложноположительные результаты. Наличие клавулановой кислоты в Амоксикомбе может вызвать неспецифическое связывание IgG и альбумина мембранами эритроцитов, что может обусловить ложноположительные результаты пробы Кумбса.

Наблюдались случаи положительных результатов иммуноферментного анализа (ИФА) на *Aspergillus* у пациентов, получавших препарат, у которых в последующем определено отсутствие вызванных *Aspergillus* инфекций. Отмечались перекрестные реакции с неаспергиллезными полисахаридами и полифуранозами в рамках теста ИФА на *Aspergillus*. Положительные результаты анализов у пациентов, принимающих АМОКСИКОМБ, должны интерпретироваться с осторожностью и подтверждаться другими диагностическими методами.

#### 4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами

##### *Оральные антикоагулянты*

Описаны случаи повышения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, получающих поддерживающую терапию аценокумаролом или варфарином на фоне назначенного курса амоксициллина. При необходимости одновременного назначения препаратов тщательно контролируют протромбиновое время или МНО в

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

начале лечения и после прекращения лечения амоксициллином. Может потребоваться коррекция дозы оральных антикоагулянтов.

#### *Метотрексат*

Пенициллины могут снижать экскрецию метотрексата, что сопровождается усилением токсичности.

#### *Пробенецид*

Одновременное применение пробенецида не рекомендуется. Он снижает секрецию амоксициллина в почечных канальцах. Одновременное применение пробенецида с Амоксикомбом может привести к повышению уровней амоксициллина (но не клавулановой кислоты) в крови и более длительному их поддержанию.

#### **4.6. Использование при беременности и кормлении грудью**

У женщин с преждевременным разрывом околоплодных оболочек профилактическое назначение Амоксикомба может ассоциироваться с повышенным риском развития некротического энтероколита у новорожденных. Следует избегать применения Амоксикомба в период беременности, особенно в первом триместре, если только врач не сочтет это необходимым.

Амоксикомб может применяться в период лактации. За исключением риска сенсibilизации, ассоциируемого с выделением следовых количеств в грудное молоко, препарат не вызывает никаких других нежелательных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании.

#### **4.7 Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с движущимися механизмами**

Неизвестно

#### **4.8 Побочное действие**

Для классификации частоты развития нежелательных эффектов используются следующие категории: очень частые ( $>1/10$ ), частые (от  $>1/100$  до  $<1/10$ ), нечастые (от  $>1/1000$  до  $<1/100$ ), редкие (от  $>1/10000$  до  $<1/1000$ ), очень редкие ( $<1/10000$ ), неизвестной частоты (оценка по доступным данным не представляется возможной).

Самые частые нежелательные реакции на прием препарата: диарея, тошнота и рвота.

#### *Инфекционные и паразитарные заболевания:*

Частые: кандидоз кожи и слизистых оболочек.

Неизвестной частоты: чрезмерное размножение невосприимчивых микроорганизмов.

#### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

Редкие: обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения.

Неизвестной частоты: обратимый агранулоцитоз, гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени.

#### *Нарушения со стороны иммунной системы:*

Неизвестной частоты: ангионевротический отек, анафилаксия, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит.

#### *Нарушения со стороны нервной системы:*

Нечастые: головокружение, головная боль.

Неизвестной частоты: судороги.

#### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* Частые: диарея.

Нечастые: тошнота, рвота, диспепсия.

Неизвестной частоты: антибиотико-ассоциированный колит (включая псевдомембранозный и геморрагический колит, см. «Меры предосторожности»).

#### *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

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

Неизвестной частоты: гепатит, холестатическая желтуха (эти нежелательные явления наблюдались на фоне применения других пенициллинов и цефалоспоринов см. «Меры предосторожности»).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

В случае развития любой кожной реакции гиперчувствительности лечение прекращают (см. «Меры предосторожности»).

Нечастые: кожная сыпь, зуд, крапивница.

Редкие: многоформная эритема.

Неизвестной частоты: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) (см. «Меры предосторожности»).

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

Неизвестной частоты: интерстициальный нефрит, кристаллурия.

**4.9 Передозировка**

Возможно развитие симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, а также нарушение водно-электролитного баланса. Наблюдались случаи амоксициллин-ассоциированной кристаллурии, иногда приводящей к почечной недостаточности.

У пациентов с нарушенной почечной функцией или получающих высокодозную терапию могут развиваться судороги. По поводу желудочно-кишечных симптомов может проводиться симптоматическое лечение наряду с восстановлением водно-электролитного баланса. Амоксициллин и калия клавуланат могут выводиться из организма путем гемодиализа.

**5. Фармакологические свойства**

**Фармакотерапевтическая группа:** Бета-лактамы антибиотики, пенициллины. Комбинация пенициллинов, включая ингибиторы бета-лактамаз.

**Код АТХ:** J01CR02

**Фармакодинамика**

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

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

Клавулановая кислота является бета-лактамом, структурно схожим с пенициллинами. Она подавляет некоторые бета-лактамазы и тем самым предотвращает инактивацию амоксициллина. Сама по себе клавулановая кислота не оказывает клинически полезного антибактериального эффекта. Время поддержания концентрации выше минимальной подавляющей ( $T > МПК$ ) признано основной детерминантой эффективности амоксициллина.

*Механизмы резистентности*

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

- инактивация бактериальными бета-лактамазами, нечувствительными к ингибирующему действию клавулановой кислоты, включая бета-лактамазы классов В, С и D;
- изменение пенициллин-связывающих белков, в результате которого снижается сродство антибактериальных препаратов к целевым структурам.

Непроницаемость бактерий или механизмы активного транспорта препарата из бактерии могут стать непосредственной причиной резистентности или способствовать ее возникновению, особенно у грамотрицательных бактерий.

Пределы чувствительности

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

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

Микроорганизм	Пределы чувствительности (мкг/мл)		
	Чувствительность	Промежуточная чувствительность	Резистентность
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Коагулазо-негативные стафилококки <sup>2</sup>		<0,25	>0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>3</sup>	≤ 0,25	-	>0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1-2	> 2
Энтеробактерии <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Грамотрицательные анаэробы <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Грамположительные анаэробы <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Невидоспецифичные пределы <sup>1</sup>	≤ 2	4- 8	> 8

<sup>1</sup> Полученные значения соответствуют концентрациям амоксициллина. С целью оценки чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты - 2 мг/л.  
<sup>2</sup> Полученные значения соответствуют концентрации оксациллина.  
<sup>3</sup> Предельные значения в таблице основаны на пределах чувствительности к ампициллину.  
<sup>4</sup> Предел резистентности R > 8 мг/л гарантирует антибиотикорезистентность всех выделенных штаммов с механизмами резистентности.  
<sup>5</sup> Предельные значения в таблице основаны на пределах чувствительности к бензилпенициллину.

Распространенность резистентности отдельных видов характеризуется географической и временной зависимостью, в связи с чем до начала терапии желательно получить местные показатели антибиотикорезистентности, особенно в случаях тяжелых инфекций. В тех случаях, когда местные показатели антибиотикорезистентности ставят под сомнение целесообразность препарата как минимум при некоторых типах инфекций, следует обратиться за помощью к соответствующим специалистам.

*Обычно чувствительные виды*

**Грамположительные аэробы:** *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные штаммы)<sup>5</sup>, *Streptococcus agalacticae*, *Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>, *Streptococcus pyogenes* и другие бета-гемолитические стрептококки, группа *Streptococcus viridans*. **Грамотрицательные аэробы:** *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Campylobacter spp.*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*\*, *Pasteurella multocida*.

**Анаэробы:** *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella spp.*

**Виды с возможным развитием приобретенной резистентности**

**Грамположительные аэробы:** *Enterococcus faecium*\*\*

**Грамотрицательные аэробы:** *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*

*mirabilis*, *Proteus vulgaris*.

**Виды с естественной резистентностью**

**Грамотрицательные аэробы:** *Acinetobacter sp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter sp.*,

*Legionella*

*pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia spp*, *Pseudomonas sp.*, *Serratia sp.*,

*Stenotrophomonas maltophilia*.

**Другие микроорганизмы:** *Chlamydomyces pneumoniae*, *Chlamydomyces psittaci*, *Coxiella*

*burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*.

СОГЛАСОВАНО  
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь



\*\* Естественная промежуточная чувствительность в отсутствие приобретенного механизма резистентности.

⊕ Все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к амоксициллину/клавулановой кислоте.

\*Все штаммы с резистентностью к амоксициллину, несвязанной с бета-лактамазами, резистентны к амоксициллину/клавулановой кислоте.

<sup>1</sup>Инфекции, вызываемые пенициллин-резистентными штаммами *Streptococcus pneumoniae*, не следует лечить данной лекарственной формой препарата (см. «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).

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

## 5.2. Фармакокинетика

### Всасывание

Амоксициллин и клавулановая кислота хорошо растворяются в водных растворах с физиологическим значением pH. Оба компонента быстро и полностью абсорбируются из ЖКТ после перорального приема. Абсорбция активных ингредиентов Амоксикомба оптимальна в случае его приема в начале еды. После перорального приема биодоступность амоксициллина и клавулановой кислоты составляет около 70%. Профили концентрации обоих компонентов в плазме крови сходны и время достижения максимальной концентрации в плазме (T<sub>max</sub>) в каждом случае составляет около одного часа.

Ниже приведены значения фармакокинетических параметров

### 875мг/125мг таблетки, покрытые оболочкой

Средние значения (±SD) фармакокинетических параметров					
Принимаемое действующее вещество(а)	Доза	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> *	AUC (0-24ч)	T <sub>1/2</sub>
	(мг)	(мкг/мл)	(ч)	(мкг.ч/мл)	(ч)
Амоксициллин					
AMX/CA 875 мг/125 мг	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0 - 2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Клавулановая кислота					
AMX/CA 875 мг/125 мг	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
AMX - амоксициллин, CA - клавулановая кислота					
* Медиана (диапазон)					

Концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке, достигаемые при применении комбинации амоксициллин / клавулановая кислота, являются аналогичными тем, что достигаются при пероральном прием эквивалентных доз амоксициллина или клавулановой кислоты по отдельности

### 500мг/125мг таблетки, покрытые оболочкой

Средние значения (±SD) фармакокинетических параметров					
Принимаемое действующее вещество(а)	Доза	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> *	AUC (0-24ч)	T <sub>1/2</sub>
	(мг)	(мкг/мл)	(ч)	(мкг.ч/мл)	(ч)
Амоксициллин					
AMX/CA 500/125 мг	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0 - 2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Клавулановая кислота					
AMX/CA 500 мг / 125 мг	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0 - 2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMX - амоксициллин, CA - клавулановая кислота * Медиана (диапазон)					

Концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке, достигаемые при применении комбинации амоксициллин / клавулановая кислота, являются аналогичными тем, что достигаются при пероральном прием эквивалентных доз амоксициллина или клавулановой кислоты по отдельности

### 250мг/125мг таблетки, покрытые оболочкой

Средние значения (±SD) фармакокинетических параметров					
Принимаемое действующее вещество(а)	Доза	C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub> *	AUC (0-24ч)	T <sub>1/2</sub>
	(мг)	(мкг/мл)	(ч)	(мкг.ч/мл)	(ч)
Амоксициллин					
AMX/CA 250/125 мг	250	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0 - 2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Клавулановая кислота					
AMX/CA 250 мг / 125 мг	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0 - 2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12
AMX - амоксициллин, CA - клавулановая кислота * Медиана (диапазон)					

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Национальный институт  
качества лекарственных средств  
и государственного фармаконадзора

Амоксициллин					
AMX/CA 250 мг/125 мг	250	3,3 ± 1,12	1,5 (1,0 - 2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
Клавулановая кислота					
AMX/CA 250 мг / 125 мг	125	1,5 ± 0,70	1,2 (1,0 - 2,0)	12,6 ± 3,25	1,01 ± 0,11
AMX - амоксициллин, CA - клавулановая кислота * Медиана (диапазон)					

Концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке, достигаемые при применении комбинации амоксициллин / клавулановая кислота, являются аналогичными тем, что достигаются при пероральном приеме эквивалентных доз амоксициллина или клавулановой кислоты по отдельности

#### Распределение

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

В исследованиях на животных не было обнаружено аккумуляции ингредиентов Амоксикомба в каком-либо органе. Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке также обнаружены следовые количества клавулановой кислоты (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

Показано, что амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»).

#### Метаболизм

Около 10%-25% начальной дозы амоксициллина экскретируется с мочой в виде неактивной пенициллоевой кислоты. Клавулановая кислота в организме подвергается интенсивному метаболизму и элиминируется с мочой и калом, а также в виде углекислого газа с выдыхаемым воздухом.

#### Элиминация

Амоксициллин элиминируется в основном почками, клавулановая кислота - посредством как почечного, так и внепочечного механизмов.

У здоровых субъектов среднее значение периода полувыведения для амоксициллина/клавулановой кислоты составляет около одного часа, а среднее значение общего клиренса - около 25 л/ч. После приема одной таблетки Амоксикомб 500 мг/125 мг около 60-70% амоксициллина и около 40-65% клавулановой кислоты выводится с мочой в неизменном виде в течение первых 6 ч. В ряде исследований было установлено, что в течение 24 часов с мочой выводится 50-85% амоксициллина и 27-60% клавулановой кислоты. Основное количество клавулановой кислоты выводится в течение первых 2 часов после введения.

Одновременное применение пробенецида замедляет экскрецию амоксициллина, но не влияет на почечную экскрецию клавулановой кислоты (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### Возраст

Период полувыведения амоксициллина у детей в возрасте от 3 месяцев до 2 лет и детей старшего возраста и взрослых совпадают. Для очень маленьких детей (в том числе недоношенных новорожденных) в первую неделю жизни интервал введения не должен превышать два раза в день в связи с незрелостью почечного пути элиминации. Поскольку у пациентов пожилого возраста наиболее вероятно снижение почечной функции, необходимо проявлять осторожность при подборе дозы и контролировать функцию почек.

#### Пол

При пероральном приеме половые различия у здоровых мужчин и женщин не вызывают существенного влияния на фармакокинетику амоксициллина и Клавулановой кислоты.

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Институт проблем безопасности  
Республики Беларусь

*Пациенты с нарушением функции почек*

Общий сывороточный клиренс амоксициллина/клавулановой кислоты уменьшается пропорционально снижению функции почек. Снижение клиренса более выражено для амоксициллина по сравнению с клавулановой кислотой, поскольку большая часть амоксициллина выводится почками. При нарушении функции почек дозы назначаются таким образом, чтобы предотвратить чрезмерное накопление амоксициллина при сохранении необходимого уровня клавулановой кислоты (см. «Способ применения и дозы»).

*Пациенты с нарушением функции печени*

Пациентам с нарушением функции печени необходимо с осторожностью назначать дозу и регулярно контролировать функцию печени.

**6. Фармацевтическая информация****6.1 Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C в недоступном для детей месте.

**6.2 Срок годности**

2 года.

*Не следует принимать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.*

**6.3 Условия отпуска**

По рецепту.

**6.4 Упаковка**

**250мг/125 мг:** 4 таких блистера упаковываются в картонную коробку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

**500мг/125 мг:** 3 таких блистера упаковываются в картонную коробку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

**875мг/125 мг:** 3 таких блистера упаковываются в картонную коробку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

**7. Владелец регистрации**

ЗАО Аринга

Вильнюс, Литовская Республика

**8. Производитель**

Ауробиндо Фарма Лтд.,

Хайдарабад-500 038 (А.Р.), Индия

