

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АЛТЕГРАКЛАВ, 250 мг + 50 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

АЛТЕГРАКЛАВ, 500 мг + 100 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

АЛТЕГРАКЛАВ, 1000 мг + 200 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амоксициллин + [клавулановая кислота].

АЛТЕГРАКЛАВ, 250 мг + 50 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 250 мг амоксициллина (в виде натриевой соли) и 50 мг клавулановой кислоты (в виде калиевой соли).

АЛТЕГРАКЛАВ, 500 мг + 100 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 500 мг амоксициллина (в виде натриевой соли) и 100 мг клавулановой кислоты (в виде калиевой соли).

АЛТЕГРАКЛАВ, 1000 мг + 200 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 1000 мг амоксициллина (в виде натриевой соли) и 200 мг клавулановой кислоты (в виде калиевой соли).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: калий, натрий (см. раздел 4.4).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения. Порошок от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат АЛТЕГРАКЛАВ показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 0 до 18 лет для лечения бактериальных инфекций следующих локализаций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей (включая инфекции ЛОР-органов), например, рецидивирующий тонзиллит, синусит, средний отит, обычно вызываемые: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae**, *Moraxella catarrhalis** и *Streptococcus pyogenes*;
- инфекции нижних дыхательных путей, например, обострение хронического бронхита, долевая пневмония и бронхопневмония, обычно вызываемые *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis**;

- инфекции мочеполового тракта, например цистит, уретрит, пиелонефрит, инфекции женских половых органов, обычно вызываемые видами семейства *Enterobacteriaceae** (преимущественно *Escherichia coli**), *Staphylococcus saprophyticus* и видами рода *Enterococcus*, а также гонорея, вызываемая *Neisseria gonorrhoeae**;
- инфекции кожи и мягких тканей, обычно вызываемые *Staphylococcus aureus**, *Streptococcus pyogenes*, *Bacteroides**;
- инфекции костей и суставов, например, остеомиелит, обычно вызываемый *Staphylococcus aureus**, при необходимости, возможно продление длительной терапии;
- другие смешанные инфекции (например, септический аборт, послеродовой сепсис, интраабдоминальный сепсис, сепсис, перитонит, послеоперационные инфекции) в рамках ступенчатой терапии.

* Отдельные представители указанного рода микроорганизмов продуцируют бета-лактамазу, что делает их нечувствительными к амоксициллину (см. раздел 5.1).

Препарат АЛТЕГРАКЛАВ в дозировке 1000 мг + 200 мг показан для профилактики послеоперационных инфекций, при хирургических вмешательствах на желудочно-кишечном тракте, органах малого таза, голове и шее, почках, желчевыводящих путях, а также при имплантации искусственных суставов.

Инфекции, вызванные чувствительными к амоксициллину микроорганизмами, можно лечить препаратом АЛТЕГРАКЛАВ, поскольку амоксициллин является одним из его действующих веществ. Препарат так же показан для лечения смешанных инфекций, обусловленных микроорганизмами, чувствительными к амоксициллину, а также микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазу, чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

Чувствительность бактерий к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой варьируется в зависимости от региона и с течением времени. Там, где это возможно, должны быть приняты во внимание локальные данные по чувствительности. В случае необходимости следует проводить сбор микробиологических образцов и анализ на бактериологическую чувствительность.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, функции почек пациента, а также от степени тяжести инфекции.

Лечение не должно продолжаться более 14 дней без пересмотра клинической ситуации. Дозы приведены в расчете на содержание действующих веществ: амоксициллина и клавулановой кислоты.

Инфекции легкой и средней степени тяжести

Рекомендованная доза 1000 мг + 200 мг каждые 8 часов.

Тяжелые инфекции

Рекомендованная доза 1000 мг + 200 мг каждые 4-6 часов.

Профилактика послеоперационных инфекций

Вмешательства продолжительностью менее 1 часа: доза 1000 мг + 200 мг во время вводного наркоза. Вмешательства продолжительностью более 1 часа: доза 1000 мг + 200 мг во время вводного наркоза и далее до 4 доз 1000 мг + 200 мг в течение 24 часов.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Не требуется коррекция режима дозирования.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина и проводится с учетом значений клиренса креатинина (см раздел 4.4).

Клиренс креатинина > 30 мл/мин	Коррекция режима дозирования не требуется
Клиренс креатинина 10-30 мл/мин	Начальная доза 1000 мг + 200 мг и далее по 500 мг + 100 мг 2 раза в сутки
Клиренс креатинина < 10 мл/мин	Начальная доза 1000 мг + 200 мг и далее по 500 мг + 100 мг каждые 24 часа

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина.

Начальная доза 1000 мг + 200 мг, далее по 500 мг + 100 мг каждые 24 часа и дополнительно 500 мг + 100 мг в конце сеанса гемодиализа (для компенсации снижения уровня амоксициллина и клавулановой кислоты в плазме крови).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Недостаточно данных для коррекции режима дозирования. Лечение проводят с осторожностью. Регулярно осуществляют мониторинг функций печени (см. раздел 4.4).

Дети

Дети в возрасте от 12 до 18 лет или с массой тела 40 кг и более

Режим дозирования для лечения инфекций легкой и средней степени тяжести, профилактики послеоперационных инфекций не отличается от режима дозирования для взрослых.

Дети с массой тела менее 40 кг

Дозу препарата рассчитывают в зависимости от массы тела.

Дети в возрасте от 3 месяцев до 12 лет с массой тела менее 40 кг

25 мг амоксициллина и 5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела каждые 6-8 часов в зависимости от тяжести инфекции.

Дети от 0 до 3 месяцев с массой тела менее 4 кг

25 мг амоксициллина и 5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела каждые 12 часов.

Дети от 0 до 3 месяцев с массой тела более 4 кг

25 мг амоксициллина и 5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела каждые 8 часов.

Дети с печеночной недостаточностью

Недостаточно данных для изменения в рекомендации доз у таких пациентов; лечение проводят с осторожностью; регулярно осуществляют мониторинг функций печени.

Дети с почечной недостаточностью

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина и проводится с учетом значений клиренса креатинина.

Клиренс креатинина > 30 мл/мин	Коррекция режима дозирования не требуется
Клиренс креатинина 10 – 30 мл/мин	25 мг + 5 мг на 1 кг 2 раза в сутки
Клиренс креатинина < 10 мл/мин	25 мг + 5 мг на 1 кг каждые 24 часа

Дети находящиеся на гемодиализе

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина.

25 мг амоксициллина + 5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела каждые 24 часа и дополнительно 12,5 мг амоксициллина + 2,5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела в конце сеанса гемодиализа (для компенсации снижения уровней амоксициллина и клавулановой кислоты в плазме крови) и далее 25 мг амоксициллина + 5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела в сутки.

Способ применения

Внутривенно.

Болюсное введение

Препарат можно вводить в виде медленной внутривенной инъекции длительностью 3-4 минуты непосредственно в вену или же через катетер.

Инфузионное введение

Препарат вводят внутривенно капельно в течение 30-40 минут.

У детей младше 3 месяцев следует вводить только медленно инфузионно в течение 30-40 минут.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, пенициллинам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) на другие бета-лактамы антибиотики (например, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) в анамнезе;
- предшествующие эпизоды желтухи или нарушение функции печени при применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в анамнезе.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом лечения препаратом АЛТЕГРАКЛАВ необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины, другие бета-лактамы препараты или другие вещества, вызывающие аллергическую реакцию у пациента.

Сообщалось о развитии серьезных и в некоторых случаях летальных реакций гиперчувствительности (включая анафилактоидные и тяжелые кожные нежелательные реакции) на пенициллины. Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллины, и у лиц с атопией.

Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса – серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда (см. раздел 4.8).

Сообщалось о синдроме лекарственного энтероколита (DIES) преимущественно у детей, принимающих комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой (см. раздел 4.8). Синдром лекарственного энтероколита – это аллергическая реакция, основным симптомом которой является повторяющаяся рвота (через 1-4 часа после приема препарата) при отсутствии аллергических кожных или респираторных симптомов. Дополнительные симптомы могут включать боль в животе, выраженную сонливость, диарею, гипотензию или лейкоцитоз с нейтрофилией. В тяжелых случаях синдром лекарственного энтероколита может прогрессировать до шока. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение препаратом АЛТЕГРАКЛАВ и начать соответствующую альтернативную терапию.

В случае если доказано, что инфекция вызвана чувствительными к амоксициллину микроорганизмами, следует рассмотреть возможность замены комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой на амоксициллин в соответствии с официальными рекомендациями. Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой не подходит для применения в случаях, когда высок риск того, что предполагаемые патогенные микроорганизмы обладают резистентностью к бета-лактамам, которая не обусловлена бета-лактамазами, восприимчивыми к ингибированию клавулановой кислотой. Комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой не следует применять для терапии инфекций, вызванных резистентным к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*.

В случае подозрения на инфекционный мононуклеоз препарат АЛТЕГРАКЛАВ не следует применять, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызывать кореподобную кожную сыпь, что затрудняет диагностику заболевания.

Возникновение генерализованной эритемы с лихорадкой, сопровождающейся пустулами, в начале лечения может быть симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза (ОГЭП) (см. раздел 4.8). Данная реакция требует прекращения лечения препаратом АЛТЕГРАКЛАВ и является противопоказанием для его применения в дальнейшем при любых ситуациях.

Одновременное применение аллопуринола во время терапии амоксициллином может повышать вероятность возникновения кожных аллергических реакций (см. раздел 4.5).

Длительное лечение препаратом АЛТЕГРАКЛАВ может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

Описаны случаи возникновения псевдомембранозного колита при применении антибиотиков, степень тяжести которого может варьировать от легкой до угрожающей жизни. Поэтому важно учитывать возможность развития псевдомембранозного колита у пациентов с диареей во время или после применения антибиотиков. Если диарея длительная или имеет выраженный характер, или пациент испытывает спазмы в животе, лечение должно быть немедленно прекращено, и пациент должен быть обследован. В случае развития псевдомембранозного колита необходимо начать соответствующее лечение. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

Во время длительной терапии препаратом АЛТЕГРАКЛАВ рекомендуется периодически оценивать функцию почек, печени и кроветворения.

Судороги могут возникнуть у пациентов с нарушением функции почек или у пациентов, получающих высокие дозы препарата (см. раздел 4.8).

Комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой следует применять с осторожностью у пациентов с признаками нарушения функции печени.

У пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой совместно с непрямыми (пероральными) антикоагулянтами, в редких случаях сообщалось об увеличении протромбинового времени (повышении МНО). При совместном назначении непрямых (пероральных) антикоагулянтов с комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты необходим контроль соответствующих показателей. Для поддержания необходимого эффекта пероральных антикоагулянтов может потребоваться коррекция их дозы (см. раздел 4.5).

У пациентов с нарушениями функции почек дозу амоксициллина с клавулановой кислотой следует снижать с учетом значений клиренса креатинина.

У пациентов со сниженным диурезом очень редко возникает кристаллурия (включая острую почечную недостаточность), преимущественно при парентеральной терапии. При применении высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для уменьшения вероятности образования кристаллов амоксициллина (см. раздел 4.9). У пациентов с катетеризированным мочевым пузырем необходимо регулярно проверять проходимость катетера, поскольку согласно полученным данным амоксициллин оседает в катетерах мочевого пузыря преимущественно при внутривенном введении высоких доз.

Высокое содержание амоксициллина в моче может приводить к ложноположительным результатам при определении глюкозы в моче (например, проба Бенедикта, проба Фелинга). В этом случае рекомендуется применять глюкозоксидазный метод определения концентрации глюкозы в моче.

Искажение серологических тестов

Клавулановая кислота может вызывать неспецифическое связывание иммуноглобулинов класса G и альбумина с мембранами эритроцитов, что приводит к ложноположительным результатам пробы Кумбса.

Сообщалось о положительных результатах исследования с использованием диагностического набора Плателия *Aspergillus* ИФА (Bio-Rad Laboratories) у пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, у которых впоследствии не было обнаружено инфекции, вызванной *Aspergillus*. Сообщалось о перекрестных реакциях с полисахаридами и полифуранами, не характерными для рода *Aspergillus*, при проведении исследования с использованием диагностического набора Плателия *Aspergillus* ИФА (Bio-Rad Laboratories). Поэтому положительные результаты теста у пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, следует интерпретировать с осторожностью и подтверждать другими методами диагностики.

Не наблюдалось лекарственной зависимости, привыкания и реакций эйфории, связанных с применением препарата АЛТЕГРАКЛАВ.

Вспомогательные вещества

Флакон 250 мг + 50 мг

Данный препарат содержит калий, менее 1 ммоль (19,5 мг) во флаконе, то есть, по сути, «не содержит калия».

Данный препарат содержит натрий, менее 1 ммоль (39 мг) во флаконе, то есть, по сути, «не содержит натрия».

Флакон 500 мг + 100 мг

Данный препарат содержит калий, менее 1 ммоль (39 мг) во флаконе, то есть, по сути, «не содержит калия».

Данный препарат содержит 1,4 ммоль (31,5 мг) натрия во флаконе. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным поступлением натрия.

Флакон 1000 мг + 200 мг

Данный препарат содержит 1 ммоль (39,2 мг) калия во флаконе. Необходимо учитывать пациентам со сниженной функцией почек и пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления калия.

Данный препарат содержит 2,7 ммоль (62,9 мг) натрия во флаконе. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным поступлением натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение препарата АЛТЕГРАКЛАВ и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает кальциевую секрецию амоксициллина, и поэтому одновременное применение препарата АЛТЕГРАКЛАВ и пробенецида может приводить к повышению концентрации и персистенции в крови амоксициллина, но не клавулановой кислоты.

Одновременное применение аллопуринола и амоксициллина может повышать риск возникновения кожных аллергических реакций. В настоящее время в литературе нет данных об одновременном применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой и аллопуринола.

Пенициллины способны замедлять выведение из организма метотрексата за счет ингибирования его почечной канальцевой секреции, поэтому одновременное применение препарата АЛТЕГРАКЛАВ и метотрексата может увеличить токсичность метотрексата.

Как и другие антибактериальные препараты, препарат АЛТЕГРАКЛАВ может оказывать влияние на кишечную микрофлору, приводя к снижению всасывания эстрогенов из ЖКТ (желудочно-кишечного тракта) и снижению эффективности комбинированных пероральных контрацептивов.

В литературе описаны редкие случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости одновременного применения пероральных антикоагулянтов и препарата АЛТЕГРАКЛАВ, следует тщательно контролировать протромбиновое время или МНО в начале применения и при отмене препарата АЛТЕГРАКЛАВ. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

У пациентов, принимающих микофенолата мофетил, после начала применения комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой наблюдалось снижение концентрации активного метаболита – микофеноловой кислоты, до приема очередной дозы препарата приблизительно на 50 %. Коррекция дозы микофенолата мофетила обычно не требуется при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата. Тем не менее, тщательный клинический мониторинг следует проводить во время одновременной терапии с комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой и вскоре после лечения препаратом АЛТЕГРАКЛАВ.

Клавулановая кислота может приводить к неспецифическому связыванию иммуноглобулина G и альбумина с клеточной мембраной эритроцитов, что может приводить к ложноположительной реакции при пробе Кумбса.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В исследованиях репродуктивной функции у животных пероральное и парентеральное применение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой не вызывало тератогенных эффектов. В единичном исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическая терапия комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой может быть связана с повышением риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Препарат не рекомендуется применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Препарат АЛТЕГРАКЛАВ можно применять во время грудного вскармливания, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. Амоксициллин и клавулановая кислота выделяются с грудным молоком (отсутствуют данные о влиянии клавулановой кислоты на ребенка, находящегося на грудном вскармливании). За исключением возможности развития сенсibilизации, диареи или кандидоза слизистых оболочек, связанных с проникновением в грудное молоко следовых количеств амоксициллина, никаких других неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, не наблюдалось. В случае возникновения неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, необходимо прекратить грудное вскармливание.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований о влиянии комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Поскольку препарат может вызывать головокружение, необходимо предупредить пациентов о мерах предосторожности при управлении транспортными средствами или работе с движущимися механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными явлениями являются: диарея, кандидоз кожи и слизистых оболочек.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии	кандидоз кожи и слизистых оболочек	часто
	избыточный рост нечувствительных микроорганизмов	частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	обратимая лейкопения (включая нейтропению), обратимая тромбоцитопения	редко
	обратимый агранулоцитоз и обратимая гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени, эозинофилия, тромбоцитоз, анемия	очень редко

Нарушение со стороны иммунной системы	ангионевротический отек, анафилактические реакции, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит	очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, головная боль	нечасто
	обратимая гиперактивность, асептический менингит, судороги (судороги могут наблюдаться у пациентов с нарушениями функции почек, а также у тех, кто получает высокие дозы препарата), бессонница, возбуждение, тревога, изменение поведения	очень редко
Нарушения со стороны сердца	синдром Коуниса	очень редко
Нарушения со стороны сосудов	тромбофлебит в области инъекции	редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта;	диарея	часто
	тошнота, рвота, диспепсические расстройства	нечасто
	антибиотик-ассоциированный колит (в том числе псевдомембранозный и геморрагический, реже встречается при парентеральном введении препарата, синдром лекарственного энтероколита (DIES))	очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*	умеренноповышениеактивности аспартатами-нотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы (АСТ и/или АЛТ). Данная реакция наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамами антибиотиками, однако клиническая значимость ее неизвестна.	нечасто
	гепатит и холестатическая желтуха. Данные реакции наблюдаются у пациентов, получающих терапию любыми антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспорины. Повышение активности щелочной фосфатазы и гипербилирубинемия.	очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей**	кожная сыпь, зуд, крапивница	нечасто
	полиморфная эритема	редко
	синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS синдром)	очень редко
	IgA-зависимый линейный дерматоз	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	интерстициальный нефрит, кристаллурия (включая острую почечную недостаточность)	очень редко

* Нежелательные реакции со стороны печени наблюдались, главным образом, у мужчин и пациентов пожилого возраста и могут быть связаны с длительной терапией.

Перечисленные признаки и симптомы обычно встречаются в процессе или по окончании терапии, однако в отдельных случаях могут не проявляться в течение нескольких недель по завершении терапии. Нежелательные реакции, как правило, обратимы. Нежелательные реакции со стороны печени могут быть тяжелыми, в исключительно редких случаях были сообщения о летальных исходах. Почти во всех случаях это были пациенты с серьезной сопутствующей патологией или пациенты, получающие одновременно потенциально гепатотоксические препараты.

****В случае возникновения кожных аллергических реакций лечение препаратом необходимо прекратить.**

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза – риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Могут наблюдаться симптомы со стороны ЖКТ и нарушения водно-электролитного баланса. Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводившая к развитию почечной недостаточности.

Судороги могут возникать у пациентов с нарушениями функции почек или у пациентов, получавших высокие дозы препарата. После внутривенного введения больших доз амоксициллина он может выпадать в осадок в мочевых катетерах. Поэтому должна осуществляться регулярная проверка проходимости мочевых катетеров.

Лечение

Симптомы со стороны ЖКТ – симптоматическая терапия, уделяя особое внимание нормализации водно-электролитного баланса. Амоксициллин и клавулановая кислота могут быть удалены из кровотока путем гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные средства системного действия; бета-лактамы антибактериальные средства, пенициллины; комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз.

Код АТХ: J01CR02

Механизм действия

Амоксициллин – это полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, обладающий активностью против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В то же время амоксициллин подвержен разрушению бета-лактамазами, и поэтому спектр активности амоксициллина не распространяется на микроорганизмы, которые продуцируют эти ферменты.

Клавулановая кислота является ингибитором бета-лактамаз, структурно родственным пенициллинам, обладает способностью инактивировать широкий спектр бета-лактамаз, обычно обнаруживаемых у микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспорином. Клавулановая кислота обладает достаточной эффективностью в отношении плазмидных бета-лактамаз, которые чаще всего обуславливают резистентность бактерий.

Двумя основными механизмами резистентности к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой являются:

Инактивация бактериальными бета-лактамазами, которые сами не ингибируются клавулановой кислотой, включая различные аминокислотные последовательности, относящиеся к классам В, С и D по классификации Ambler.

Изменения в пенициллин-связывающих белках, уменьшающие степень сродства антибактериального препарата к мишени. Снижение проницаемости наружной мембраны и механизмы эффлюксного насоса могут вызывать или способствовать формированию резистентности, особенно среди грамотрицательных микроорганизмов.

Присутствие клавулановой кислоты в препарате АЛТЕГРАКЛАВ защищает амоксициллин от разрушения ферментами – бета-лактамазами, что позволяет расширить антибактериальный спектр амоксициллина.

Фармакодинамические эффекты

Ниже приведена классификация микроорганизмов в соответствии с их чувствительностью *in vitro* к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

Бактерии, обычно чувствительные к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

Грамположительные аэробы

Bacillus anthracis

Enterococcus faecalis

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

Streptococcus pyogenes^{1,2}

Streptococcus agalactiae^{1,2}

Streptococcus spp. (другие бета-гемолитические стрептококки)^{1,2}

Staphylococcus aureus (чувствительный к метициллину)¹

Staphylococcus saprophyticus (чувствительный к метициллину)

Коагулазонегативные стафилококки (чувствительные к метициллину)

Грамположительные анаэробы

Clostridium spp.

Peptococcus niger

Peptostreptococcus magnus

Peptostreptococcus micros

Peptostreptococcus spp.

Грамотрицательные аэробы

Bordetella pertussis

*Haemophilus influenzae*¹

Helicobacter pylori

*Moraxella catarrhalis*¹

Neisseria gonorrhoeae

Pasteurella multocida

Vibrio cholerae

Грамотрицательные анаэробы

Bacteroides fragilis

Bacteroides spp.

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

Fusobacterium nucleatum

Fusobacterium spp.

Porphyromonas spp.

Prevotella spp.

Прочие

Borrelia burgdorferi

Leptospira icterohaemorrhagiae

Treponema pallidum

Бактерии, для которых вероятно приобретённая резистентность к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

Грамотрицательные аэробы

*Escherichia coli*¹

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae*¹

Klebsiella spp.

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Proteus spp.

Salmonella spp.

Shigella spp.

Грамположительные аэробы

Corynebacterium spp.

Enterococcus faecium

Streptococcus pneumoniae^{1,2}

Стрептококки группы Viridans

Бактерии, обладающие природной устойчивостью к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Hafnia alvei

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Yersinia enterocolitica

Прочие

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Chlamydia spp.

Coxiella burnetii

Mycoplasma spp.

¹ в отношении данных бактерий клиническая эффективность комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой была продемонстрирована в клинических исследованиях.

² штаммы этих видов бактерий не продуцируют бета-лактамазы. Чувствительность при монотерапии амоксициллином позволяет предполагать аналогичную чувствительность к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Амоксициллин и клавулановая кислота в комбинации не влияют на фармакокинетику друг друга.

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

Действующие вещества в составе препарата	Средние значения фармакокинетических параметров				
	Доза (мг)	C _{max} (мкг/мл)	T _{1/2} (часы)	AUC (ч × мг/л)	Выведение с мочой, % 0–6 часов
Амоксициллин	500	32,3	1,07	25,5	66,5
	1000	105,4	0,9	76,3	77,4
Клавулановая кислота	100	10,5	1,12	9,2	46,0
	200	28,5	0,9	27,9	63,8

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови

AUC – площадь фармакокинетической кривой зависимости «концентрация-время».

T_{1/2} – период полувыведения

Распределение

При внутривенном введении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой терапевтические концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты обнаруживаются в разных тканях и интерстициальной жидкости (в желчном пузыре, тканях брюшной полости, коже, жировой и мышечной тканях, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи, гнойном отделяемом).

Амоксициллин и клавулановая кислота обладают слабой степенью связывания с белками плазмы крови. Проведенные исследования показали, что с белками плазмы крови связывается около 13-20 % каждого из компонентов комбинации.

В исследованиях на животных не было обнаружено кумуляции компонентов комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в каком-либо органе.

Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке также могут быть обнаружены следовые количества клавулановой кислоты. За исключением возможности развития диареи и кандидоза слизистых оболочек полости рта, неизвестно никаких других негативных влияний амоксициллина и клавулановой кислоты на здоровье младенцев, вскармливаемых грудным молоком. Исследования репродуктивной функции у животных показали, что амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер. Однако не было выявлено негативного влияния на плод (см. раздел 4.6).

Биотрансформация

10-25 % от начальной дозы амоксициллина выводится почками в виде неактивного метаболита (пенициллоевой кислоты). Клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму с образованием 2,5-дигидро-4-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-1Н-пиррол-3- карбоновой кислоты и 1-амино-4-гидрокси-бутан-2-она и выводится почками, через желудочно-кишечный тракт, а также с выдыхаемым воздухом в виде диоксида углерода.

Элиминация

Как и другие пенициллины, амоксициллин выводится, в основном, почками, тогда как клавулановая кислота – посредством как почечного, так и внепочечного механизмов.

Примерно 60-70 % амоксициллина и 40-65 % клавулановой кислоты выводится почками в неизменном виде в первые 6 часов после однократной внутривенной болюсной инъекции комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в дозировке 500 мг + 100 мг или 1000 мг + 200 мг.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

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

Препарат не следует смешивать с препаратами крови, другими белоксодержащими жидкостями, такими как белковые гидролизаты, или с внутривенными липидными эмульсиями.

При одновременном применении с аминогликозидами антибиотики не следует смешивать в одном шприце или в одном флаконе для внутривенных жидкостей, поскольку в таких условиях аминогликозиды теряют активность.

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

После восстановления

Использовать в течение 30 минут.

После разбавления

Использовать в течение 2 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 250 мг + 50 мг, 500 мг + 100 мг или 1000 + 200 мг действующих веществ во флакон из прозрачного бесцветного стекла 1 гидролитического класса вместимостью 20 мл или 30 мл, закупоренный пробкой резиновой из бромбутилкаучука, обжатым колпачком алюминиевым или колпачком алюминиевым комбинированным.

По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Только для однократного использования.

Приготовление раствора

Восстановленный раствор представляет собой прозрачную или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Для болюсного введения

Содержимое 1 флакона разводят водой для инъекций. Во время приготовления раствор может приобрести розовую окраску, исчезающую впоследствии.

Соотношение препарат / растворитель	
Флакон	Растворитель (мл)
1000 мг + 200 мг	20
500 мг + 100 мг	10
250 мг + 50 мг	5

Для инфузионного введения

Восстановленный раствор разбавляют без промедления, добавляя к 25 мл (для дозы 250 мг + 50 мг), 50 мл (для дозы 500 мг + 100 мг) или к 100 мл (для дозы 1000 мг + 200 мг) одного из следующих инфузионных растворов:

- вода для инъекций;
- 0,9 % раствор натрия хлорида.

До введения следует убедиться в отсутствии в растворе взвешенных частиц.

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АЛТЕГРА»

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, проспект Науки, д. 33

Тел.: +7 (495) 128-67-28

e-mail: info@altegra.bio

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Агентство по фармаконадзору «Фармкомплаенс»
129626, г. Москва, проспект Мира, д. 104, этаж 8, пом. I, комната 11
Тел.: +7 (495) 142-24-87
Моб. тел: +7 (901) 369-45-95
e-mail: pv@farmakonadzor.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата АЛТЕГРАКЛАВ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://еес.eaeunion.org/>