

СОГЛАСОВАНО
М. МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от 31.03.2016 № 416

Инструкция
по медицинскому применению препарата
Рапиклав

НД РБ

8140 - 2016

Регистрационный номер и дата:

Торговое название: Рапиклав (Rapiclav)

Международное непатентованное название: Amoxicillin and enzyme inhibitor

Химическое рациональное название: (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-амино-2-(4-гидроксифенил ацетамидо)]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0.]-гептан-2-карбоновой кислоты тригидрат / (Z)-(2R,5R)-3-(2-гидроксиэтилиден)-7-оксо-4-оксо-1-азабицикло [3.2.0.] гептан -2- карбоксилат

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активные вещества: амоксициллина (в форме амоксициллина тригидрата)-875 мг, клавулановую кислоту (в форме калия клавуланата) – 125 мг.

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, натрия кроскармеллоза, микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат, гидроксипропилметилцеллюлоза, дибутилфталат, тальк, титана диоксид.

Описание:

От белого до почти белого цвета овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с нанесением тиснения «R1» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальное средство для системного применения. Комбинации пенициллинов, в том числе, с ингибиторами бета-лактамаз.

Код АТХ: J01CR02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика:

Рапиклав представляет собой комбинацию амоксициллина – полусинтетического аминопенициллина с широким спектром антибактериальной активности и клавулановой кислоты – необратимого ингибитора бета-лактамаз (II, III, IV, V типа; неактивен в отношении I типа). Клавулановая кислота образует стойкий инактивированный с указанными ферментами и защищает амоксициллин от потери антибактериальной активности, вызванной продукцией бета-лактамаз, как основными возбудителями и ко-патогенами, так и условно патогенными микроорганизмами. Данная комбинация обеспечивает высокую бактерицидную активность Рапиклава.

Рапиклав обладает широким спектром антибактериального действия. Активен в отношении как чувствительных к амоксициллину штаммов, так и в отношении штаммов, продуцирующих бета-лактамазы:

Грамположительные аэробы: Bacillus anthracis, Corynebacterium species, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, Staphylococcus aureus, Coagulase negative staphylococci (включая Staphylococcus epidermidis), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus species, Streptococcus viridans.

Грамположительные анаэробы: Clostridium species, Peptococcus species, Peptostreptococcus species.

Грамотрицательные аэробы: Bordetella pertussis, Brucella species, Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus influenzae, Helicobacter pylori, Klebsiella species, Legionella species, Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis), Neisseria gonorrhoeae,

Neisseria meningitidis, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* species, *Shigella* species, *Vibrio cholerae*, *Yersenia enterocolitica*.

Грамотрицательные анаэробы: *Bacteroides* species (включая *Bacteroides fragilis*), *Fusobacterium* species.

Другие: *Borrelia burgdorferi*, Chlamydiae, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*.

Фармакокинетика:

Основные фармакокинетические параметры амоксициллина и клавулановой кислоты сходны. Оба компонента хорошо всасываются после приема внутрь, прием пищи не влияет на степень всасывания. Пик плазменных концентраций достигается приблизительно через 1 час после приема.

Оба компонента характеризуются хорошим объемом распределения в жидкостях и тканях организма (легкие, среднее ухо, плевральная и перитониальная жидкости, матка, яичники и т.д.). Амоксициллин также проникает в синовиальную жидкость, печень, предстательную железу, небные миндалины, мышечную ткань, желчный пузырь, секрет придаточных пазух носа, слюну и бронхиальный секрет.

Амоксициллин и клавулановая кислота не проникает через гематоэнцефалический барьер при невоспаленных мозговых оболочках.

Клавуланат в виде следов и амоксициллин определяются в грудном молоке (у детей, находящихся на грудном вскармливании, существует только риск сенсibilизации без других отрицательных воздействий).

Амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер (никаких неблагоприятных воздействий на плод и фертильность отмечено не было).

Амоксициллин и клавулановая кислота характеризуются низким связыванием с белками плазмы, только около 13%-20% от общего содержания препаратов в плазме связано с белками.

Амоксициллин частично метаболизируется, клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму.

Амоксициллин выводится почками практически в неизменном виде путем тубулярной секреции и клубочковой фильтрации. Клавулановая кислота выводится путем клубочковой фильтрации, частично в виде метаболитов. Небольшие количества могут выводиться через кишечник и легкими. Период полувыведения амоксициллина и клавулановой кислоты составляет 1-1,5 часа. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью период полувыведения увеличивается до 7,5 часов для амоксициллина и до 4,5 часов для клавулановой кислоты.

Оба компонента удаляются гемодиализом и незначительные количества – перитониальным диализом.

Способ применения и дозы

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

Для оптимальной абсорбции и уменьшения возможных побочных эффектов со стороны пищеварительной системы Рапиклав рекомендуется принимать внутрь во время еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Лечение не следует продолжать более 14 дней без пересмотра клинической ситуации.

Взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг

Рекомендуемый режим дозирования:

- Стандартная доза (для всех показаний): по 1 таблетке (875 мг/125 мг) 2 раза/сут.
- Более высокая доза (в частности, для таких инфекций, как острый средний отит, синусит, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей): по 1 таблетке (875 мг/125 мг) 3 раза/сут



Дети с массой тела <40 кг

Рекомендуемый режим дозирования у детей:

- от 25 мг/3,6 мг/кг/сут до 45 мг/6,4 мг/кг/сут в 2 приема
- для лечения ряда инфекций (острый средний отит, синусит, инфекции нижних дыхательных путей) может применяться доза до 70 мг/10 мг/кг/сут в 2 приема.

Применение данной лекарственной формы недопустимо у детей с массой тела менее 25 кг.

В таблице ниже представлена получаемая доза (мг/кг массы тела) в однократной дозе (1 таблетка) у детей с массой тела от 25 до 40 кг при приеме одной таблетки дозировкой 875 мг/125 мг

| | Таблетка дозировкой 875 мг/125 мг | |
|-----------------|---|----------------------|
| | Амоксициллин | Клавулановая кислота |
| Масса тела (кг) | Рекомендуемая однократная доза [мг/кг массы тела] | |
| | 12,5-22,5 (до 35) | 1,8-3,2 (до 5) |
| 40 кг | 21,9 | 3,1 |
| 35 кг | 25,0 | 3,6 |
| 30 кг | 29,2 | 4,2 |
| 25 кг | 35,0 | 5,0 |

Для пациентов с нарушением функции почек таблетки (875 мг/125 мг) следует применять только с КК>30 мл/мин.

Для пациентов с нарушениями функции печени лечение проводят с осторожностью; регулярно осуществляют мониторинг функции печени.

Для пациентов пожилого возраста снижать дозу Рапиклава не требуется; дозы такие же, как и для взрослых.

Показания к применению

Острый бактериальный синусит (при адекватно установленном диагнозе)

Острый средний отит

Обострение хронического бронхита

Внебольничная пневмония

Цистит

Пиелонефрит

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

Инфекции костей и суставов, в частности, остеомиелит

Следует принимать во внимание официальные руководства по рациональному использованию антибактериальных средств.

Противопоказания

Гиперчувствительность к цефалоспорином, пенициллинам и другим бета-лактамам антибиотикам, инфекционный мононуклеоз, в том числе кореподобная сыпь, фенилкетонурия.

Холестатическая желтуха или нарушение функции печени в анамнезе, связанные с применением амоксициллин/клавулановой кислоты в анамнезе.

Передозировка

Могут возникать желудочно-кишечные расстройства и нарушения водно-электролитного баланса. Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводящая у развитию почечной недостаточности (см. раздел «Меры предосторожности»).

При приеме высоких доз препарата или у пациентов с нарушением функции почек могут появляться судороги.

Имеются сообщения об осаждении амоксициллина в мочевых катетерах, преимущественно после внутривенного введения в больших дозах, поэтому следует



8140 - 2016

У пациентов с нарушенной почечной функцией или получающих высокодозную терапию возможно развитие судорог.

Терапии Рапиклавом 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. «Побочные эффекты»). Такая реакция требует прекращения терапии Рапиклавом 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 с гепатотоксическим действием (см. «Побочные эффекты»).

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

Важно предположить этот диагноз у пациентов с диареей во время или после завершения любого курса антибиотикотерапии. В случае развития антибиотико-ассоциированного колита терапию Рапиклавом немедленно прекращают, обращаются к врачу и проводят соответствующее лечение. В данной ситуации противопоказан прием средств, угнетающих перистальтику.

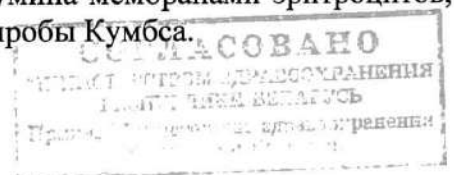
Во время длительной терапии рекомендована периодическая оценка функций различных систем органов, включая почки, печень и органы кроветворения.

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 высокодозной 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 Рапиклаве 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 Рапиклав должны интерпретироваться с осторожностью и подтверждаться другими диагностическими методами.

Побочные эффекты

Наиболее частыми побочными явлениями являются диарея, тошнота и рвота.

Нежелательные явления, выявленные в ходе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения, перечислены по системам организма и в соответствии с частотой встречаемости.

Определение частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота не известна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Инфекционные заболевания

Часто: кандидоз кожи и слизистых оболочек; частота не известна: рост нечувствительных микроорганизмов.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы

Редко: обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения; частота не известна: обратимый агранулоцитоз, гемолитическая анемия, увеличение времени кровотечения и протромбинового времени (см. раздел «Меры предосторожности»).

Со стороны иммунной системы

Частота не известна: ангионевротический отек, анафилаксия, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит (см. раздел «Меры предосторожности» и «Противопоказания к применению»).

Со стороны нервной системы:

Нечасто: головокружение, головная боль; частота не известна: обратимые гиперактивность, судороги (см. раздел «Меры предосторожности»), асептический менингит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: диарея; часто: тошнота, рвота; нечасто: расстройства пищеварения; частота не известна: антибиотико-ассоциированный колит (псевдомембранозный и геморрагический), появление черного налета на языке.

Тошнота чаще наблюдается при пероральном приеме высоких доз.

Выраженность побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта можно снизить, принимая лекарственное средство перед едой.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: при лечении бета-лактамами антибиотиками наблюдается умеренное повышение уровней АСТ и/или АЛТ, однако клиническая значимость данного явления не известна.

Частота не известна: гепатит, холестатическая желтуха. Эти побочные эффекты отмечались при терапии другими пенициллинами и/или цефалоспоридами.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:

Нечасто: сыпь, зуд, крапивница; редко: полиформная эритема; частота не известна: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулёз (см. раздел «Меры предосторожности» и «Противопоказания к применению»).

В случае возникновения любых аллергических реакций лечение Рапиклавом необходимо прекратить.



Со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота не известна: интерстициальный нефрит, кристаллурия (см. раздел «Передозировка»).

Применение при беременности и лактации

Назначение Рапиклава следует избегать при беременности, если только врач не сочтет это необходимым.

Оба активных вещества препарата выделяются с грудным молоком (влияние клавулановой кислоты на детей, вскармливаемых грудным молоком, не известно). В связи с этим возможно развитие диареи и грибковой инфекции слизистых оболочек у детей, находящихся на грудном вскармливании. Поэтому применение Рапиклава во время кормления грудью возможно только после оценки соотношения польза/риск лечащим врачом.

Влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами

Неблагоприятного влияния на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами не наблюдалось.

Упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 875 мг/125 мг.

По 2 таблетки в стрипы.

По 7 стрипов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

2 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия хранения

Хранить в защищенном от влаги месте при температуре ниже 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту врача.

Производитель

«Ипка Лабораториз Лимитед», Индия

48, KANDIVLI INDUSTRIAL ESTATE, KANDIVLI (WEST)

MUMBAI 400067 INDIA

