

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ФОРАКЛАВ

Регистрационный номер:**Торговое название:** Фораклав**Международное непатентованное или группировочное название:**

амоксциллин+[клавулановая кислота]

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного введения**Состав**

1 флакон препарата Фораклав 500 мг+100 мг содержит активные вещества:
амоксциллин 500 мг (в форме натриевой соли 531,5 мг) и клавулановую кислоту 100 мг
(в форме калиевой соли 119,7 мг);

1 флакон препарата Фораклав 1000 мг+200 мг содержит активные вещества:
амоксциллин 1000 мг (в форме натриевой соли 1063 мг) и клавулановую кислоту 200 мг
(в форме калиевой соли 239,4 мг).

Описание

Порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антибиотик-пенициллин полусинтетический + бета-лактамаз ингибитор

Код АТХ: J01CR02.**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Фораклав представляет собой комбинацию амоксициллина – полусинтетического пенициллина с широким спектром антибактериальной активности и клавулановой кислоты - необратимого ингибитора β -лактамаз. Клавулановая кислота образует стойкий инактивированный комплекс с указанными ферментами и обеспечивает устойчивость амоксициллина к воздействию β -лактамаз, продуцируемых микроорганизмами.

Клавулановая кислота, подобная по структуре β -лактамным антибиотикам, обладает слабой собственной антибактериальной активностью.

Амоксициллин+клавулановая кислота оказывает бактерицидное действие *in vivo* на следующие микроорганизмы:

Грамположительные аэробы:

Staphylococcus aureus (чувствительный к метициллину)*

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Streptococcus spp. (другие бета-гемолитические стрептококки)

Грамотрицательные аэробы:

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

*Escherichia coli*¹

*Klebsiella pneumoniae*¹

Амоксициллин+клавулановая кислота оказывает бактерицидное действие *in vitro* на следующие микроорганизмы, однако, клиническая значимость этого действия до настоящего времени неизвестна:

Грамположительные аэробы:

Bacillus anthracis

Enterococcus faecalis

*Enterococcus faecium*¹

Gardnerella vaginalis

*Corynebacterium spp.*¹

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

Streptococcus spp. группы *viridans*

Коагулазонегативные стафилококки (чувствительные к метициллину)

Staphylococcus saprophyticus

Грамположительные анаэробы:

Clostridium spp.

Peptococcus niger

Peptostreptococcus magnus

Peptostreptococcus micros

Peptostreptococcus spp.

Грамотрицательные аэробы:

Bordetella pertussis

Helicobacter pylori

Neisseria gonorrhoeae

Pasteurella multocida

Vibrio cholerae

*Klebsiella oxytoca*¹

*Klebsiella spp.*¹

*Proteus mirabilis*¹

*Proteus vulgaris*¹

*Proteus spp.*¹

*Salmonella spp.*¹

*Shigella spp.*¹

Грамотрицательные анаэробы:

Bacteroides fragilis

Bacteroides spp.

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

Fusobacterium nucleatum

Fusobacterium spp.

Porphyromonas spp.

Prevotella spp.

Прочие:

Borrelia burgdorferi

Treponema pallidum

Leptospira icterohaemorrhagiae

¹ - бактерии, для которых вероятна приобретенная резистентность к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

Микроорганизмы, 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 burnetti, Mycoplasma spp.

Фармакокинетика

Амоксициллин и клавулановая кислота в комбинации не влияют на фармакокинетику друг друга. Максимальная концентрация в плазме после болюсной внутривенной инъекции амоксициллина+клавулановая кислота (1000 мг+200 мг) составляет 105 мкг/мл для амоксициллина и 28 мкг/мл для клавулановой кислоты, при введении 500 мг амоксициллина и 100 мг клавулановой кислоты – 32 мкг/мл и 10 мкг/мл соответственно. Терапевтические концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты обнаруживаются в различных жидкостях и тканях организма (в т.ч. брюшная полость, жировая и мышечная ткани и интерстициальная жидкость, кожа, легкие и плевральная жидкость, желчный пузырь, синовиальная и перитонеальная жидкости, желчь и гной). Оба компонента характеризуются низким связыванием с белками плазмы (13-20%). Амоксициллин проникает в грудное молоко, клавулановая кислота также проникает в грудное молоко в следовых концентрациях. За исключением возможности развития сенсibilизации, диареи или кандидоза слизистых оболочек полости рта, неизвестно других негативных влияний амоксициллина и клавулановой кислоты на здоровье младенцев, вскармливаемых грудным молоком. Амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер. Однако не было выявлено негативного влияния на плод. Примерно 60-70% амоксициллина и 40-65% клавулановой кислоты выводятся почками в неизменном виде в первые 6 ч после однократной болюсной инъекции 1000 мг/200 мг. 10-25% от начальной дозы амоксициллина выводится почками в виде неактивной пенициллоевой кислоты. Клавулановая кислота в организме человека подвергается интенсивному метаболизму и выводится почками, кишечником и с выдыхаемым воздухом. Период полувыведения ($T_{1/2}$) амоксициллина (доза 1000 мг) составляет 0,9 часов, клавулановой кислоты (доза 200 мг) –

0,9 часов. $T_{1/2}$ при введении 500 мг амоксициллина и 100 мг клавулановой кислоты – 1 час для обоих компонентов. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью $T_{1/2}$ увеличивается до 7,5 ч для амоксициллина и до 4,5 ч - для клавулановой кислоты. Оба компонента удаляются путем гемодиализа и незначительные количества – путем перитонеального диализа.

Показания к применению

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными к амоксициллину/клавулановой кислоте микроорганизмами:

- Инфекции ЛОР-органов, в т.ч. тонзиллит, синусит, средний отит.
- Инфекции нижних дыхательных путей, в т.ч. обострение хронического бронхита, долевая пневмония и бронхопневмония.
- Инфекции мочеполового тракта (в т.ч. цистит, уретрит, пиелонефрит), инфекции женских половых органов, гонорея.
- Инфекции кожных покровов и мягких тканей.
- Инфекции костей и суставов, в т.ч. остеомиелит, при необходимости возможно проведения длительной терапии.
- Другие инфекционные заболевания: септический аборт, послеродовой сепсис, септицемия, перитонит, интраабдоминальный сепсис, послеоперационные инфекции.

Профилактика послеоперационных инфекций при хирургических вмешательствах на желудочно-кишечном тракте, органах малого таза, голове и шее, сердце, почках, желчевыводящих путях, а также при имплантации искусственных суставов.

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.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, другим компонентам препарата, другим бета-лактамым антибиотикам, в т.ч. к пенициллинам и цефалоспорином в анамнезе;
- инфекционный мононуклеоз;
- предшествующие эпизоды желтухи или нарушение функции печени при применении амоксициллина/клавулановой кислоты в анамнезе.

С осторожностью

- нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- нарушение функции печени.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Парентеральное применение комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты не выявило тератогенных эффектов. У женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическая терапия данной комбинацией может быть связана с повышением риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Препарат не рекомендуется применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Препарат можно применять во время грудного вскармливания. За исключением возможности развития сенсibilизации, диареи или кандидоза слизистых оболочек полости рта, связанной с проникновением в грудное молоко следовых количеств активных веществ этого препарата, никаких других неблагоприятных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не наблюдалось. В случае возникновения неблагоприятных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, необходимо его прекратить.

Способ применения и дозы

Внутривенно.

Доза зависит от тяжести инфекции, возраста, массы тела и функции почек пациента.

Дозы приведены в пересчете на содержание амоксициллина/клавулановой кислоты.

Минимальный курс антибактериальной терапии должен составлять 5 дней. Максимальная продолжительность терапии может составлять 14 дней, после чего следует оценить ее эффективность и переносимость.

Взрослые и дети старше 12 лет и массой тела более 40 кг

Инфекции легкой и средней степени тяжести: 1000 мг/200 мг каждые 8 ч.

Тяжелые инфекции: 1000 мг/200 мг каждые 4-6 ч.

Профилактика в хирургии

Хирургические вмешательства продолжительностью менее 1 ч: 1000 мг/200 мг во время вводного наркоза.

Хирургические вмешательства продолжительностью более 1 ч: 1000 мг/200 мг во время вводного наркоза и далее до 4 доз по 1000 мг/200 мг в течение 24 ч.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы основывается на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина и на значениях клиренса креатинина (КК).

КК >30 мл/мин	Коррекция дозы не требуется.
КК 10-30 мл/мин	Начальная доза - 1000 мг/200 мг и далее 500 мг/100 мг 2 раза в сутки.
КК <10 мл/мин	Начальная доза 1000 мг/200 мг и далее 500 мг/100 мг каждые 24 ч.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Коррекция дозы основывается на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина. Начальная доза - 1000 мг/200 мг, далее 500 мг/100 мг каждые 24 ч и дополнительно 500 мг/100 мг в конце сеанса гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Лечение проводят с осторожностью; регулярно осуществляют мониторинг функции печени.

В настоящее время недостаточно данных для коррекции дозы у таких пациентов.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Для детей с массой тела менее 40 кг дозу рассчитывают в зависимости от массы тела.

Младше 3 месяцев с массой тела менее 4 кг

(25 мг/5 мг)/кг каждые 12 ч.

Младше 3 месяцев с массой тела более 4 кг

(25 мг/5 мг)/кг каждые 8 ч.

У детей в возрасте младше 3 месяцев препарат вводят только медленно инфузионно в течение 30-40 минут.

С 3 месяцев до 12 лет с массой тела менее 40 кг

(25 мг/5мг) кг каждые 6-8 ч в зависимости от тяжести инфекции

Дети с нарушением функции почек

Коррекция дозы основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина

КК >30 мл/мин	Коррекция дозы не требуется.
КК 10-30 мл/мин	(25 мг/5 мг)/кг 2 раза в сутки.
КК <10 мл/мин	(25 мг/5 мг)/кг каждые 24 ч.

Дети, находящиеся на гемодиализе

Коррекция режима дозирования основывается на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина - (25 мг/5 мг)/кг каждые 24 ч и дополнительно (12,5 мг/2,5 мг)/кг в конце сеанса гемодиализа (для компенсации снижения концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в плазме крови) и далее (25 мг/5 мг)/кг в сутки.

Дети с нарушением функции печени

Лечение проводят с осторожностью; регулярно осуществляют мониторинг функции печени. В настоящее время недостаточно данных для коррекции дозы у таких пациентов.

Приготовление растворов для внутривенных инъекций.

Растворить содержимое флакона в воде для инъекции - 600 мг (500 мг+100 мг) в 10 мл воды для инъекций или 1,2 г (1000 мг+200 мг) - в 20 мл воды для инъекций.

Внутривенно вводить медленно в течение 3-4 мин.

Полученный раствор необходимо ввести в течение 20 минут после разведения.

Приготовление растворов для внутривенных инфузий. Для инфузионного введения препарата Фораклав необходимо дальнейшее разведение: приготовленные растворы, содержащие 600 мг (500 мг+100 мг) или 1,2 г (1000 мг+200 мг) препарата, должны быть разведены в 50 мл или 100 мл инфузионного раствора соответственно: раствор натрия хлорида 0,9%, раствор натрия лактата для внутривенного введения, раствор Рингера лактата по Хартману, раствор кальция хлорида и натрия хлорида сложный для внутривенного введения.

Побочное действие

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от частоты встречаемости. Частота распределена следующим образом: *очень часто* (>1/10), *часто* (>1/100 и <1/10), *нечасто* (>1/1000 и <1/100), *редко* (>1/10000 и <1/1000), *очень редко* (<1/10000, включая отдельные случаи).

Аллергические реакции

Нечасто - кожная сыпь, зуд, крапивница; редко - мультиформная эритема; очень редко - ангионевротический отек, анафилактические реакции, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический

эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Со стороны кроветворной и лимфатической системы

Редко - обратимая лейкопения (включая нейтропению) и тромбоцитопения; очень редко - обратимый агранулоцитоз и гемолитическая анемия, удлинение протромбинового времени и времени кровотечения, эозинофилия, тромбоцитоз, анемия.

Со стороны нервной системы

Нечасто - головокружение, головная боль; очень редко - судороги (у пациентов с нарушением функции почек при приеме высоких доз препарата), бессонница, возбуждение, тревога, изменение поведения.

Со стороны пищеварительной системы

Часто - диарея; нечасто - тошнота, рвота, диспепсия; очень редко - антибиотик-ассоциированный колит (в т.ч. псевдомембранозный и геморрагический).

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто - умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); очень редко - гепатит и холестатическая желтуха (отмечались у пациентов, получающих терапию антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспоридами), повышение активности щелочной фосфатазы и/или концентрации билирубина.

Нежелательные реакции со стороны печени возникают преимущественно у мужчин и у пожилых пациентов и могут быть связаны с длительной терапией; обычно возникают во время или вскоре после окончания лечения, но у некоторых пациентов они развиваются лишь через несколько недель после окончания лечения. Обычно нежелательные реакции со стороны печени являются обратимыми. Нежелательные явления со стороны печени могут быть тяжелыми вплоть до летальных исходов в некоторых случаях. Почти во всех случаях это были пациенты с тяжелыми предшествующими заболеваниями или получали потенциально гепатотоксичные препараты.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко - интерстициальный нефрит, кристаллурия.

Суперинфекции

Часто - кандидоз кожи и слизистых оболочек.

Местные реакции

Редко - тромбоз в месте введения.

Передозировка

Симптомы: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и нарушения водно-электролитного баланса, судороги. Кристаллурия, возникшая вследствие применения амоксициллина, в некоторых случаях приводила к почечной недостаточности.

Лечение: симптоматическое. Оба вещества выводятся из кровотока с помощью гемодиализа.

При наличии в моче высоких концентраций амоксициллина он может при комнатной температуре выпадать в осадок в мочевых катетерах. Необходимо регулярно проверять проходимость таких катетеров.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Пробенецид снижает канальцевую секрецию амоксициллина, что может приводить к повышению и поддержанию концентрации амоксициллина в крови (но не клавулановой кислоты). Одновременного применения препарата Фораклав и пробенецида не рекомендовано.

Одновременное применение аллопуринола и амоксициллина может повышать риск возникновения кожных аллергических реакций.

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

Препарат может снижать эффективность пероральных гормональных контрацептивов, о чем необходимо предупредить пациенток, использующих в качестве метода контрацепции пероральные гормональные контрацептивные средства.

В литературе описываются редкие случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при одновременном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости одновременного применения препарата Фораклав с непрямыми антикоагулянтами протромбиновое время или МНО должны тщательно контролироваться во время лечения и при отмене препарата Фораклав, может потребоваться коррекция дозы непрямых 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%. Изменения данной концентрации не могут точно отражать общие изменения экспозиции микофеноловой кислоты.

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

Фармацевтическая несовместимость

Препарат Фораклав не следует смешивать в одном флаконе или шприце с препаратами крови, другими белковыми жидкостями, такими как белковые гидролизаты, и с внутривенными липидными эмульсиями, аминогликозидами (снижение активности аминогликозидов).

Раствор препарата Фораклав нельзя смешивать с растворами декстрозы, декстрана или натрия гидрокарбоната.

Особые указания

Перед началом лечения препаратом необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие аллергены.

Описаны серьезные, а иногда и летальные, реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции) на пенициллины. Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллины. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение препаратом и начать соответствующую альтернативную терапию. При серьезных анафилактических реакциях следует незамедлительно принять соответствующие меры (введение эпинефрина). Могут потребоваться также оксигенотерапия, внутривенное введение глюкокортикостероидов и обеспечение проходимости дыхательных путей, включающее интубацию.

Необходимо избегать применения препарата Фораклав в случае подозрения на инфекционный мононуклеоз, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызывать кореподобную кожную сыпь, что затрудняет диагностику заболевания.

Длительное лечение препаратом может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

Описаны случаи возникновения псевдомембранозного колита при применении антибактериальных препаратов, степень тяжести которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Поэтому важно учитывать возможность развития псевдомембранозного колита у пациентов с диареей во время или после применения антибактериальных препаратов. Если диарея длительная и имеет выраженный характер,

лечение должно быть прекращено, а пациент должен быть обследован. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

При необходимости одновременного применения препарата с непрямыми антикоагулянтами протромбиновое время или МНО должны тщательно мониторироваться, при назначении или отмене препарата может потребоваться коррекция дозы непрямых антикоагулянтов.

У пациентов с нарушением функции почек коррекции режима дозирования осуществляется в соответствии со степенью нарушения (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов со сниженным диурезом очень редко возникает кристаллурия. Во время введения высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для уменьшения вероятности образования кристаллов амоксициллина.

При необходимости применения высоких доз препарата Фораклав пациентам, находящимся на диете с низким содержанием соли, следует учитывать наличие иона натрия в препарате.

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

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 глюкозоксидационный метод определения концентрации глюкозы в моче.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами

Учитывая возможность развития головокружения, как побочного эффекта со стороны центральной нервной системы при лечении препаратом, следует соблюдать осторожность при работе с механизмами и вождении автотранспорта.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 мг+100 мг, 1000 мг+200 мг.

По 500 мг амоксициллина и по 100 мг клавулановой кислоты или по 1000 мг амоксициллина и 200 мг клавулановой кислоты во флакон нейтрального бесцветного стекла гидролитического класса III вместимостью 10 мл или 20 мл, закупоренный пробкой резиновой под обкатку колпачком алюминиевым (типа Flip off). 1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

2 года

Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Сандживани Парентерал Лимитед, Индия

R-40, Т.Т.С, Рабал, Тэйн Белapur Рoad, Нави Мумбаи – 400701, Индия

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО «Фортьюн Мед», Россия

Адрес для приема претензий:

ООО «Фортьюн Мед», Россия

121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 43

Тел: 8-499-726-74-40

Генеральный директор



О.А.Раджу