ЛП-№(003426)-(РГ-RU) от 16.08.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АМОКСИКЛАВ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Амоксиклав®

Международное непатентованное или группировочное наименование: амоксициллин + [клавулановая кислота].

Лекарственная форма: гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь.

Состав:

Действующие вещества: амоксициллин - 875,00 мг (в форме амоксициллина тригидрата – 1004,59 мг), клавулановая кислота - 125,00 мг (в форме калия клавуланата – 148,99 мг).

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 12,00 мг, аспартам – 30,00 мг, ароматизатор лимонно-персиково-клубничный – 80,00 мг, кремния диоксид – 100,0 мг, кроскармеллоза натрия – 200,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип Comperecel® M101D+) – 224,42 мг.

Описание: смесь гранул и порошка от белого до желтовато-белого цвета.

Готовая суспензия: гомогенная суспензия от белого до желтовато-белого цвета.

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

Код АТХ: J01CR02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Амоксициллин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, обладающий активностью против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В то же время амоксициллин подвержен

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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 цефалоспоринам. 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:

1. Инактивация бактериальными бета-лактамазами, которые сами не ингибируются клавулановой кислотой, включая различные аминокислотные последовательности, относящиеся к классам B, C и D по классификации Ambler.
2. 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 Амоксиклав® 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

Streptococcus pyogenes[1,2]

Streptococcus agalacticae[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)

Грамотрицательные аэробы

Bordetella pertussis

Haemophilus influenzae[1]

Helicobacter pylori

Moraxella catarrhalis[1]

Neisseria gonorrhoeae

Pasteurella multocida

Vibrio cholerae

Грамположительные анаэробы

Clostridium spp.

Peptococcus niger

Peptostreptococcus magnus

Peptostreptococcus micros

Peptostreptococcus spp.

Грамотрицательные анаэробы

Bacteroides fragilis

Bacteroides spp.

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

Fusobacterium nucleatum

Fusobacterium spp.

Porphyromonas spp.

Prevotella spp.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Прочие

Borrelia burgdorferi

Leptospira icterohaemorrhagiae

Treponema pallidum

Бактерии, для которых вероятна приобретенная 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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.

Фармакокинетика

Всасывание

Оба действующих вещества препарата Амоксиклав®, амоксициллин и клавулановая кислота, быстро и полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после перорального приема. Абсорбция действующих веществ оптимальна в случае приема препарата в начале приема пищи.

Фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев, принимавших препарат натощак 2 раза в сутки, представлены ниже.

Средние (± SD) фармакокинетические показатели					
Действующие вещества	Доза (мг/кг)	C_{max} (мг/л)	T_{max} (ч)	$AUC_{(0–24\ ч)}$ (мкг*ч/л)	$T_{1/2}$ (ч)
Соотношение амоксициллина и клавулановой кислоты 14 : 1					
Амоксициллин	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0–2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Средние (± SD) фармакокинетические показатели					
Действующие вещества	Доза (мг/кг)	C_{max} (мг/л)	T_{max} (ч)	$AUC_{(0–24\ ч)}$ (мкг*ч/л)	$T_{1/2}$ (ч)
Клавулановая кислота	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0–2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови;
T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме крови;
AUC – площадь под кривой «концентрация-время»;
$T_{1/2}$ – период полувыведения.

Распределение

Как и при внутривенном введении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, терапевтические концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты при приеме внутрь обнаруживаются в различных тканях и интерстициальной жидкости (в желчном пузыре, тканях брюшной полости, коже, жировой и мышечной тканях, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи, гнойном отделяемом). Амоксициллин не проникает через гематоэнцефалический барьер при невоспаленных мозговых оболочках.

Амоксициллин и клавулановая кислота обладают слабой степенью связывания с белками плазмы крови. Около 25 % общего количества клавулановой кислоты в плазме и 18 % общего количества амоксициллина связываются с белками плазмы крови.

Объем распределения составляет приблизительно 0,3–0,4 л/кг для амоксициллина и приблизительно 0,2 л/кг для клавулановой кислоты.

В исследованиях на животных не было обнаружено кумуляции амоксициллина и клавулановой кислоты в каком-либо органе.

Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке могут быть обнаружены также следовые количества клавулановой кислоты. За исключением возможности развития сенсибилизации, диареи и кандидоза слизистых оболочек полости рта, неизвестно никаких других негативных влияний амоксициллина и клавулановой кислоты на здоровье младенцев, находящихся на грудном вскармливании.

Исследования репродуктивной функции у животных показали, что амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер. Однако не было выявлено негативного влияния на плод.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Метаболизм

Около 10–25 % начальной дозы амоксициллина выводится почками в виде неактивного метаболита (пенициллоевой кислоты). Клавулановая кислота активно метаболизируется в организме человека до 2,5-дигидро-4-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты и 1-амино-4-гидрокси-бутан-2-она и выводится почками и ЖКТ, а также с выдыхаемым воздухом в виде диоксида углерода.

Выведение

Амоксициллин выводится в основном почками, тогда как клавулановая кислота – посредством как почечного, так и внепочечного механизмов (через ЖКТ, а также с выдыхаемым воздухом в виде диоксида углерода).

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) амоксициллина с клавулановой кислотой составляет около 1 ч, средний общий клиренс – около 25 л/ч у здоровых добровольцев. Примерно 60–70 % амоксициллина и 40–65 % клавулановой кислоты выводится почками в неизмененном виде в течение первых 6 ч после однократного приема амоксициллина с клавулановой кислотой в дозе 250 мг + 125 мг или 500 мг + 125 мг.

По результатам различных исследований, экскреция амоксициллина с мочой составляет 50–85 %, а экскреция клавулановой кислоты с мочой составляет 27–60 % за 24 часа. Наибольшее количество клавулановой кислоты выделяется в течение первых 2 часов после приема.

Одновременное введение пробенецида замедляет выведение амоксициллина, но не клавулановой кислоты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Показания к применению

Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой показана 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

вызываемые *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*[#], *Moraxella catarrhalis*[#] и *Streptococcus pyogenes*;

- инфекции нижних отделов дыхательных путей, например, обострения хронического бронхита, долевая пневмония и бронхопневмония, обычно вызываемые *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*[#] и *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* и видами рода *Bacteroides*[#];
- инфекции костей и суставов, например, остеомиелит, обычно вызываемый *Staphylococcus aureus*[#], при необходимости возможно проведение длительной терапии;
- одонтогенные инфекции, например, периодонтит, одонтогенный верхнечелюстной синусит, тяжелые дентальные абсцессы с распространяющимся целлюлитом;
- другие смешанные инфекции (например, септический аборт, послеродовой сепсис, интраабдоминальный сепсис) в рамках ступенчатой терапии.

[#] Отдельные представители указанного рода микроорганизмов продуцируют бета-лактамазу, что делает их нечувствительными к амоксициллину (см. также раздел «Фармакологические свойства»).

Чувствительность бактерий 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Противопоказания

- гиперчувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, другим пенициллинам или любому другому компоненту препарата;
- наличие в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) к другим бета-лактамным антибиотикам (например, к цефалоспоринам, карбапенемам или монобактамам);
- предшествующие эпизоды желтухи или нарушение функций печени при применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в анамнезе;
- нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- детский возраст до 12 лет или масса тела менее 40 кг;
- фенилкетонурия.

С осторожностью

Препарат Амоксиклав® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 препаратом может быть связана с повышением риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Препарат Амоксиклав® не рекомендуется применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Препарат Амоксиклав® 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

развития сенсибилизации, 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.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Содержимое одного пакетика перед приемом следует растворить в половине стакана питьевой воды комнатной температуры.

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

Для снижения потенциально возможных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и оптимизации всасывания действующих веществ препарат Амоксиклав® следует принимать в начале приема пищи.

Лечение не должно продолжаться более 14 суток без пересмотра клинической ситуации.

Минимальный курс антибактериальной терапии составляет 5 дней.

При необходимости возможно проведение ступенчатой терапии (вначале внутривенное введение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой с последующим переходом на комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой в лекарственных формах для перорального применения).

Взрослые и дети от 12 лет и старше или с массой тела 40 кг и более

По 1 пакетику 875 мг + 125 мг 2 раза в сутки.

Особые группы пациентов

Дети младше 12 лет с массой тела менее 40 кг

Рекомендуется использовать другие лекарственные формы препарата Амоксиклав®.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции режима дозирования. У пожилых пациентов с нарушениями функции почек дозу следует корректировать так, как это указано ниже для взрослых с нарушениями функций почек.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Пациенты с нарушениями функции почек

Препарат 875 мг + 125 мг следует применять только у пациентов с клиренсом креатинина более 30 мл/мин, при этом коррекция режима дозирования не требуется.

В большинстве случаев, по возможности, следует отдавать предпочтение парентеральной терапии.

Пациенты с нарушениями функции печени

Лечение проводят с осторожностью; регулярно осуществляют мониторинг функции печени. Недостаточно данных для изменения в рекомендации режима дозирования у таких пациентов.

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется 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), частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто: кандидоз кожи и слизистых оболочек.

Частота неизвестна: избыточный рост нечувствительных микроорганизмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: обратимая лейкопения (включая нейтропению), обратимая тромбоцитопения.

Очень редко: обратимый агранулоцитоз и обратимая гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени, анемия, эозинофилия, тромбоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Очень редко: ангионевротический отек, анафилактические реакции, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головокружение, головная боль.

Очень редко: 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.

Нарушения со стороны сердца

Очень редко: синдром Коуниса (см. раздел «Особые указания»).

Желудочно-кишечные нарушения

Взрослые:

Очень часто: диарея.

Часто: тошнота, рвота.

Дети:

Часто: диарея, тошнота, рвота.

Все группы пациентов:

Тошнота наиболее часто была связана с использованием высоких доз препарата. Если после начала приема препарата наблюдаются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, они могут быть устранены, если принимать препарат Амоксиклав® в начале приема пищи.

Нечасто: нарушение пищеварения.

Очень редко: антибиотикоассоциированный колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит), черный «волосатый» язык, гастрит, стоматит, синдром лекарственного энтероколита (DIES) (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы (АСТ и/или АЛТ).

Данная реакция наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамными антибиотиками, однако ее клиническая значимость неизвестна.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Очень редко: гепатит и холестатическая желтуха (данные реакции наблюдаются у пациентов, получающих терапию антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспоринами), увеличение концентрации билирубина и щелочной фосфатазы.

Нежелательные реакции со стороны печени наблюдались, главным образом, у мужчин и пациентов пожилого возраста и могут быть связаны с длительной терапией. Данные нежелательные реакции очень редко наблюдаются у детей.

Перечисленные признаки и симптомы обычно встречаются в процессе или сразу по окончании терапии, однако в отдельных случаях могут не проявляться в течение нескольких недель после завершения 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, одновременно получающие потенциально гепатотоксичные препараты.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, зуд, крапивница.

Редко: многоформная эритема.

Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

Частота неизвестна: IgA-зависимый линейный дерматоз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: интерстициальный нефрит, кристаллурия (включая острую почечную недостаточность) (см. раздел «Передозировка»), гематурия.

Передозировка

Симптомы

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

судороги у пациентов с нарушениями функции почек, а также у тех, кто получает высокие дозы препарата Амоксиклав®.

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.

Результаты проспективного исследования, которое было проведено с участием 51 ребенка в токсикологическом центре, показали, что введение амоксициллина в дозе менее чем 250 мг/кг не приводило к значимым клиническим симптомам и не требовало промывания желудка.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение препарата Амоксиклав® и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает канальцевую секрецию амоксициллина, и поэтому одновременное применение препарата и пробенецида может приводить к повышению и персистенции в крови концентрации 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 канальцевой секреции, поэтому одновременное применение препарата Амоксиклав® и метотрексата может увеличить токсичность метотрексата.

Как и другие антибактериальные препараты, препарат Амоксиклав® может оказывать влияние на кишечную микрофлору, приводя к снижению всасывания эстрогенов из ЖКТ и снижению эффективности комбинированных пероральных контрацептивов.

В литературе описываются редкие случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

одновременного применения препарата Амоксиклав® с антикоагулянтами протромбиновое время или МНО должны тщательно контролироваться при применении или отмене препарата, может потребоваться коррекция дозы антикоагулянтов для приема внутрь.

У пациентов, получавших 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. Поэтому изменение дозы микофенолата мофетила обычно не требуется при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата. Тем не менее, необходимо тщательное клиническое наблюдение за пациентом во время комбинированной терапии и вскоре после лечения препаратом.

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Амоксиклав® необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины, другие бета-лактамные 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 «Побочное действие»). Сообщалось о синдроме лекарственного энтероколита (DIES) преимущественно у детей, принимающих комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой (см. раздел «Побочное действие»). Синдром лекарственного энтероколита – это аллергическая реакция, основным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

симптомом которой является повторяющаяся рвота (через 1–4 ч 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 Амоксиклав® 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 клиническими рекомендациями. Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой не подходит для применения в случаях, когда высок риск того, что предполагаемые патогенные микроорганизмы обладают резистентностью к бета-лактамным препаратам, 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 Амоксиклав® не следует применять, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызвать кореподобную кожную сыпь, что затрудняет диагностику заболевания.

Возникновение генерализованной эритемы с лихорадкой, сопровождающейся пустулами, в начале лечения может быть симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза. Данная реакция требует прекращения лечения препаратом Амоксиклав® 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Длительное лечение препаратом Амоксиклав® может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

Описаны случаи возникновения псевдомембранозного колита при приеме 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 Амоксиклав® 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 «Побочное действие»).

Комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени (см. раздел «Побочное действие»).

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.

У пациентов с нарушением функции почек дозу амоксициллина с клавулановой кислотой следует снижать соответственно степени нарушения.

У пациентов со сниженным диурезом очень редко возникает кристаллурия (включая острую почечную недостаточность), преимущественно при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

парентеральной терапии. При применении высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для уменьшения вероятности образования кристаллов амоксициллина (см. раздел «Передозировка»). 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.

Прием препарата Амоксиклав® внутрь приводит к высокому содержанию амоксициллина в моче, что может приводить к ложноположительным результатам при определении глюкозы в моче (например, проба Бенедикта, проба Фелинга). В этом случае рекомендуется применять глюкозооксидазный метод определения концентрации глюкозы в моче.

Клавулановая кислота может вызвать 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.

Острый коронарный синдром, ассоциированный с гиперчувствительностью (синдром Коуниса).

В редких случаях сообщалось о реакциях гиперчувствительности во время лечения амоксициллином (острый коронарный синдром, ассоциированный с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

гиперчувствительностью), в этих случаях необходимо отменить препарат Амоксиклав® и назначать соответствующее лечение.

Препарат Амоксиклав® содержит 30 мг аспартама (Е951) в одном саше. Аспартам является источником фенилаланина, на что необходимо обратить внимание при наличии в анамнезе пациента фенилкетонурии - редкого генетического заболевания, при котором фенилаланин накапливается из-за нарушения способности к его выведению.

Злоупотребление и лекарственная зависимость

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования, посвященные изучению влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, не проводились. Поскольку препарат Амоксиклав® может вызывать нежелательные реакции (например, аллергические реакции, головокружение, судороги), необходимо предупредить пациентов о мерах предосторожности при управлении транспортным средством или работе с движущимися механизмами.

Форма выпуска

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, 875 мг + 125 мг

Первичная упаковка

По 1,8 г препарата в пакетике из комбинированного материала бумага/ полиэтилен/ алюминий/ полиэтилен.

Вторичная упаковка

По 10, 12 или 14 пакетиков помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Примечание:

С целью контроля первого вскрытия с двух сторон пачки картонной допускается наличие прозрачных наклеек.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.08.2024 № 16934
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке (пакетик в картонной пачке) при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Произведено: Сандоз ГмбХ, Биохемиштрассе 10, 6250 Кундль, Австрия.

Владелец регистрационного удостоверения

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения.

***Организация, принимающая претензии потребителей**:*

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.