ЛП-007301 от 01.11.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21892
(Входящий МЗ №4246475)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ
# ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## Аугмеклав 1000

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Аугмеклав 1000.

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

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

## СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

- *действующие вещества*: амоксициллин 875,0 мг (в виде амоксициллина тригидрата) и клавулановую кислоту (в виде калия клавуланата, разведенного 1:1) 125,0 мг;
- *вспомогательные вещества*: магния стеарат, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ 112);
- *состав пленочной оболочки*: титана диоксид, гипромеллоза (5 cps), гипромеллоза (15 cps), макрогол 4000, макрогол 6000, диметикон.

## ОПИСАНИЕ

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до почти белого цвета, с риской на одной стороне. На поперечном разрезе ядро от почти белого до желтого цвета.

Риска предназначена для облегчения разделения таблетки на две половины. Разделение таблетки возможно только с целью облегчения ее проглатывания. Не допускается разделение таблетки с целью получения меньших равных доз.

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антибиотик, пенициллин полусинтетический + бета-лактамаз ингибитор.

Код АТХ: J01CR02.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### Фармакодинамика

*Механизм действия*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21892
(Входящий МЗ №4246475)

Амоксициллин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, обладающий активностью против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В то же время амоксициллин подвержен разрушению бета-лактамазами, поэтому и 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 Аугмеклав 1000 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]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21892
(Входящий МЗ №4246475)

*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 вероятна приобретенная резистентность к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой**

**Грамотрицательные аэробы**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21892
(Входящий МЗ №4246475)

*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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21892
(Входящий МЗ №4246475)

[1] – для данных бактерий, была продемонстрирована клиническая эффективность комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

[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 Аугмеклав 1000, амоксициллин и клавулановая кислота, быстро и полностью всасываются при приеме внутрь. Всасывание действующих веществ препарата Аугмеклав 1000 оптимально в случае приема препарата в начале приема пищи.

Ниже приведены значения фармакокинетических параметров амоксициллина и клавулановой кислоты, полученные в двух отдельных клинических исследованиях, в которых здоровые добровольцы натощак принимали 2 таблетки препарата, содержащего амоксициллин и клавулановую кислоту, 875 мг + 125 мг (1000 мг).

**Основные фармакокинетические параметры**

| **Действующее вещество** | **Доза, мг** | **$C_{max}$, мкг/мл** | **$T_{max}$, ч** | **AUC $_{(0-24\ ч)}$, мкг х ч/мл** | **$T_{1/2}$, ч** |
|---|---|---|---|---|---|
| Амоксициллин в составе таблетки 875 мг + 125 мг | 1750 | 11,64±2,78 | 1,5 (1,0-2,5) | 53,52±12,31 | 1,19±0,21 |
| Клавулановая кислота в составе таблетки 875 мг + 125 мг | 250 | 2,18±0,99 | 1,25 (1,0-2,0) | 10,16±3,04 | 0,96±0,12 |

$C_{max}$ – максимальная концентрация в сыворотке крови.

$T_{max}$ – время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови.

AUC – площадь под кривой зависимости «концентрация – время».

$T_{1/2}$ – период полувыведения.

При применении препарата, содержащего амоксициллин и клавулановую кислоту 875 мг + 125 мг (1000 мг), концентрация амоксициллина в сыворотке крови сходна с таковой при пероральном приеме эквивалентных доз при монотерапии амоксициллином.

*Распределение*

При внутривенном введении амоксициллин и клавулановая кислота обнаруживаются в терапевтических концентрациях в различных тканях и интерстициальной жидкости (в желчном пузыре, тканях брюшной полости, коже, жировой и мышечной тканях, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи и гнойном отделяемом).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21892
(Входящий МЗ №4246475)

Амоксициллин и клавулановая кислота не обладают высокой степенью связывания с белками сыворотки крови. Проведенные исследования показали, что с белками сыворотки крови связывается около 25% общего количества клавулановой кислоты и 18% амоксициллина в сыворотке крови.

В исследованиях на животных не было обнаружено накопления компонентов препарата в каком - либо органе.

Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке могут быть обнаружены также следовые количества клавулановой кислоты (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Исследования репродуктивной функции у животных показали, что амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

*Метаболизм*

Амоксициллин частично выводится почками в виде неактивной пенициллойной кислоты в количестве, эквивалентном 10-25 % от первоначальной дозы. Клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму у 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, через желудочно-кишечный тракт, а также в виде диоксида углерода с выдыхаемым воздухом.

*Выведение*

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 около 40-65% клавулановой кислоты выводится почками в неизмененном виде в первые 6 часов после приема 1 таблетки препарата, содержащего 250 мг + 125 мг или 500 мг + 125 мг.

Одновременный прием пробенецида замедляет выведение амоксициллина, но не замедляет выведение через почки клавулановой кислоты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

## ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Препарат Аугмеклав 1000 показан для лечения бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой микроорганизмами:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21892
(Входящий МЗ №4246475)

- 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, обострения 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* 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 околозубные абсцессы с распространяющимся воспалением прилегающих тканей;
- 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 монотерапии амоксициллином. Чувствительность бактерий к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой варьирует 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 чувствительность бактерий к антибиотикам.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

- Повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, другим компонентам препарата или пенициллинам;
- Тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия), на другие бета-лактамные антибиотики (например, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) в анамнезе;
- Предшествующие эпизоды желтухи или нарушение функции печени при применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в анамнезе;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21892
(Входящий МЗ №4246475)

– Детский возраст до 12 лет или масса тела менее 40 кг;
– Нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

## С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Препарат Аугмеклав 1000 следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

**Беременность**

В исследованиях репродуктивной функции у животных пероральное и парентеральное применении 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 Аугмеклав 1000 не рекомендуется применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза применения для матери превышает потенциальные риски для плода.

**Период грудного вскармливания**

Препарат Аугмеклав 1000 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 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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21892
(Входящий МЗ №4246475)

Для снижения потенциально возможных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и оптимизации всасывания действующих веществ препарат Аугмеклав 1000 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 таблетке 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 Аугмеклав.

*Пациенты пожилого возраста*

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

*Пациенты с нарушением функции почек*

Таблетки 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 нарушением 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 распределены по системно-органным классам и по частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10000, включая отдельные случаи); частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным). Определение частоты встречаемости было проведено на основе результатов клинических исследований и пострегистрационного мониторинга.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21892
(Входящий МЗ №4246475)

*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, обратимая гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени, анемия, эозинофилия, тромбоцитоз.

*Нарушения со стороны иммунной системы*

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 желудочно-кишечного тракта*

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 Аугмеклав 1000 в начале приема пищи.

Нечасто: нарушения пищеварения.

Очень редко: антибиотик-ассоциированный колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит), черный «волосатый» язык, гастрит, стоматит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Нечасто: умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) (данная реакция наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамными антибиотиками; клиническая значимость данной реакции неизвестна).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21892
(Входящий МЗ №4246475)

Очень редко: гепатит и холестатическая желтуха (данные реакции отмечались при терапии пенициллинами 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 сообщалось о летальных исходах. Почти во всех случаях это были пациенты с серьезной сопутствующей патологией или пациенты, получавшие одновременно потенциально гепатотоксичные препараты.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Нечасто: кожная 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 системными симптомами (DRESS-синдром).

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Очень редко: интерстициальный нефрит, кристаллурия, гематурия.

**ПЕРЕДОЗИРОВКА**

**Симптомы**

Могут наблюдаться нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушения водно-электролитного баланса.

Сообщалось о кристаллурии на фоне приема амоксициллина, в некоторых случаях приводившей к почечной недостаточности. У пациентов с нарушением функции почек или у тех пациентов, которые принимают препарат в высоких дозах, могут возникнуть судороги.

**Лечение**

При нарушении функции желудочно-кишечного тракта показано симптоматическое лечение. Особое внимание следует уделить нормализации водно-электролитного баланса. Амоксициллин и клавулановую кислоту можно удалить из кровотока посредством гемодиализа.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21892
(Входящий МЗ №4246475)

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

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Одновременное применение препарата Аугмеклав 1000 и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает почечную канальцевую секрецию амоксициллина, поэтому одновременное применение препарата Аугмеклав 1000 и пробенецида может приводить к повышению концентрации и персистенции в крови амоксициллина, но не клавулановой кислоты.

Одновременное применение амоксициллина и аллопуринола может повышать риск возникновения кожных аллергических реакций. Отсутствуют данные 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 Аугмеклав 1000 и метотрексата может увеличить токсичность метотрексата.

Как и другие антибактериальные препараты, препарат Аугмеклав 1000 может оказывать влияние на кишечную микрофлору, приводя к снижению всасывания эстрогенов из 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 Аугмеклав 1000, следует тщательно контролировать протромбиновое время или МНО в начале применения и при отмене препарата Аугмеклав 1000. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

У пациентов, получающих микофенолата мофетил после начала перорального приема комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, наблюдалось снижение концентрации активного метаболита – микофеноловой кислоты – до приема очередной дозы приблизительно на 50%. Изменения данной концентрации не могут точно отражать общие изменения экспозиции микофеноловой кислоты. Коррекция дозы микофенолата мофетила обычно не требуется при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата. Тем не менее, тщательный клинический мониторинг следует проводить во

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21892
(Входящий МЗ №4246475)

время одновременной терапии с комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой и вскоре после лечения препаратом Аугмеклав 1000.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Перед началом лечения препаратом Аугмеклав 1000 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. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение препаратом Аугмеклав 1000 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-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 Аугмеклав 1000 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. Данная реакция требует прекращения лечения препаратом Аугмеклав 1000 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.

Длительное лечение препаратом Аугмеклав 1000 может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21892
(Входящий МЗ №4246475)

Описаны случаи возникновения псевдомембранозного колита при приеме антибиотиков, 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 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 Аугмеклав 1000 рекомендуется периодически оценивать функцию почек, печени и кроветворения.

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

Комбинацию амоксициллина к клавулановой кислотой следует применять с осторожностью у пациентов с признаками нарушения 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 (повышение 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, 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 «Передозировка»). У пациентов с катетеризованным 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 Аугмеклав 1000 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21892
(Решение № МЗ №1246475)

рекомендуется применять глюкозоксидантный метод определения концентрации глюкозы в моче.

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.

**Злоупотребление и лекарственная зависимость**

Не наблюдалось лекарственной зависимости, привыкания и реакций эйфории, связанных с применением комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

## ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, 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 транспортным средствами или работе с движущимися механизмами.

## ФОРМА ВЫПУСКА

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

По 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой для блистера и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой.

Каждые 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещены в пачку из картона.

## СРОК ГОДНОСТИ

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.10.2023 № 21892
(Входящий МЗ №4246475)

Хранить при температуре не выше 25°С в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке) для защиты от влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускают по рецепту.

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

ООО «Фармтехнология», г. Минск, ул. Корженевского, 22, Республика Беларусь.

Телефон/факс: +375 17 309 44 88, e-mail: ft@ft.by.

**ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ:**

Представительство ООО «Фармтехнология» в Российской Федерации, 108811, г. Москва, Киевское шоссе 22-й (П Московский), домовладение 4, стр.2.

Тел. 8-800-222 62 70; e-mail: pharmacovigilance@ft.by

Директор ООО «Фармтехнология» И.А. Ермакович