МИНЗДРАВ РОССИИ
160922
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Рапиклав® (Rapiclav®)

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Рапиклав®

Международное непатентованное или группировочное наименование:

амоксициллин + [клавулановая кислота]

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав:

1 таблетка содержит:

Действующие вещества: амоксициллина тригидрат (эквивалентно амоксициллину) - 500 мг, калия клавуланат (эквивалентно клавулановой кислоте) - 125 мг.

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, микрокристаллическая целлюлоза, натрия кроскармеллоза, магния стеарат, гипромеллоза, дибутил фталат, очищенный тальк, титана диоксид, изопропанол, метиленхлорид.

Описание:

Таблетки овальной формы, покрытые оболочкой от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

Антибиотик, пенициллин полусинтетический + бета-лактамаз ингибитор.

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 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 Рапиклав® 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

Staphylococcus aureus (чувствительный к метициллину)[1]

Streptococcus agalactiae[1,2]

Streptococcus pyogenes[1,2]

Streptococcus spp. (другие бета-гемолитические стрептококки)[1,2]

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

Helicobacter pylori

Neisseria gonorrhoeae

Pasteurella multocida

Vibrio cholerae

Haemophilus influenzae[1]

Moraxella catarrhalis[1]

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:

Escherichia coli[1]

Klebsiella pneumoniae[1]

Klebsiella oxytoca

Klebsiella spp.

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Proteus spp.

Salmonella spp.

Shigella spp.

Грамположительные аэробы:

Corynebacterium spp.

Streptococcus pneumoniae[1,2]

Enterococcus faecium

Streptococcus spp. группы *Viridans*

Бактерии, обладающие природной устойчивостью к комбинации

амоксициллина с клавулановой кислотой:

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Hafnia alvei

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Yersinia enterocolitica.

Прочие

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia psittaci

Chlamydia spp.

Coxiella burnetii

Mycoplasma spp.

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

Амоксициллин и клавулановая кислота быстро и полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после перорального приема. Абсорбция амоксициллина и клавулановой кислоты оптимальна в случае приема препарата в начале приема пищи.

Фармакокинетика разных доз амоксициллина и клавулановой кислоты была

изучена у здоровых добровольцев натощак в двух отдельных клинических исследованиях.

Средние значения фармакокинетических параметров:

Препараты	Доза (мг)	C_{max} (мг/л)	T_{max} (ч)	AUC (мг х ч/л)	$T_{1/2}$ (ч)
Амоксициллин					
амоксициллин+клавулановая кислота 500 мг + 125 мг	500	6,5	1,5	23,2	1,3
Клавулановая кислота					
амоксициллин+клавулановая кислота 500 мг + 125 мг	125	2,8	1,3	7,3	0,8

C_{max} - максимальная концентрация в плазме крови.

T_{max} - время достижения максимальной концентрации в плазме крови.

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

$T_{1/2}$ - период полувыведения.

При применении комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты концентрация амоксициллина в плазме 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, гнойном отделяемом).

Амоксициллин и клавулановая кислота не обладают высокой степенью связывания с белками плазмы 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 кумуляция амоксициллина и клавулановой кислоты в каком-либо органе не обнаружена.

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

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

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.

Одновременное применение пробенецида замедляет выведение амоксициллина, но не замедляет выведение клавулановой кислоты почками.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой микроорганизмами:

- Инфекции верхних дыхательных путей (включая инфекции ЛОР-органов), например, рецидивирующий тонзиллит, синусит, средний отит, обычно вызываемые *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae**, *Moraxella*

*catarrhalis** и *Streptococcus pyogenes*.

- Инфекции нижних дыхательных путей, например, обострения хронического бронхита, долевая пневмония и бронхопневмония, обычно вызываемые *Streptococcus pnemoniae, 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 может потребоваться более длительная терапия.
- 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 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 осуществлять сбор микробиологических образцов и проводить анализ на бактериологическую чувствительность.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, другим компонентам препарата или пенициллину;
- 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 амоксициллина с клавулановой кислотой в анамнезе;
- детский возраст до 12 лет или масса тела менее 40 кг (для данной лекарственной формы).

С осторожностью

Препарат Рапиклав® 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 действий.

В единичном исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическая терапия комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой может быть связана с повышением риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Препарат Рапиклав® 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 Рапиклав® 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 младенцев, 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.

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

Минимальный курс антибактериальной терапии составляет 5 дней.

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

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 500 мг + 125 мг каждые 8 часов (3 раза в сутки).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина и значении клиренса креатинина. В большинстве случаев по возможности следует отдавать предпочтение парентеральной терапии.

Клиренс креатинина	Режим дозирования препарата Рапиклав®
> 30 мл/мин	Коррекция режима дозирования не требуется
10-30 мл/мин	1 таблетка 500 мг + 125 мг (при среднем и тяжелом течении инфекции) 2 раза в сутки
< 10 мл/мин	1 таблетка 500 мг + 125 мг (при среднем и тяжелом течении инфекции) 1 раз в сутки

Пациенты, находящиеся гемодиализе

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина.

1 таблетка 500 мг + 125 мг в один прием каждые 24 ч.

Во время сеанса диализа дополнительно 1 доза (1 таблетка) и еще 1 таблетка в конце сеанса диализа (для компенсации снижения сывороточных концентраций амоксициллина и клавулановой кислоты).

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.

Пациенты пожилого возраста

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

Побочное действие

Нежелательные реакции перечислены по органам и системам с указанием частоты их встречаемости в соответствии с классификацией ВОЗ.

Определение частоты встречаемости: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи), частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

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 протромбинового времени и времени кровотечения, эозинофилия, тромбоцитоз, анемия.

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 (могут проявляться у пациентов с нарушением функции почек, а также при применении высоких доз 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 возникала при применении высоких доз препарата. Если после начала приема препарата наблюдаются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, они могут быть устранены, если принимать препарат Рапиклав® в начале приема пищи.

Нечасто: нарушение пищеварения.

Очень редко: антибиотикоассоциированный колит (в т.ч. псевдомембранозный и геморрагический), гастрит, стоматит, черный «волосатый» язык.

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, однако клиническая значимость ее неизвестна.

Очень редко: гепатит и холестатическая желтуха (отмечались при совместном применении с антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспоринами), увеличение концентрации билирубина и/или повышение активности щелочной фосфатазы.

Нежелательные реакции со стороны печени наблюдались преимущественно у мужчин и у пациентов пожилого возраста и могут быть связаны с длительной терапией. Данные нежелательные реакции очень редко наблюдаются у детей. Перечисленные признаки и симптомы обычно встречаются во время или вскоре после окончания терапии, но в отдельных случаях они могут развиться лишь через несколько недель после завершения терапии. Обычно нежелательные реакции со стороны печени являются обратимыми. Нежелательные реакции со стороны печени могут быть тяжелыми, в исключительно редких случаях поступали 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: 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 системной симптоматикой (DRESS синдром).

В случае возникновения кожных аллергических реакций лечение препаратом Рапиклав® необходимо прекратить.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: интерстициальный нефрит, гематурия, кристаллурия.

Передозировка

Симптомы

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

Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводившая к развитию почечной недостаточности.

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

Лечение

При возникновении симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта применяют симптоматическую терапию, уделяя особое внимание нормализации водно-электролитного баланса. Амоксициллин и клавулановая кислота могут быть удалены из кровотока путем гемодиализа.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Одновременное применение аллопуринола и амоксициллина может повышать риск возникновения кожных аллергических реакций. В настоящее время 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 Рапиклав® и метотрексата может увеличить токсичность метотрексата.

Как и другие антибактериальные препараты, препарат Рапиклав® 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 препарата Рапиклав® с пероральными антикоагулянтами, протромбиновое время или МНО должны тщательно контролироваться в начале применения и при отмене препарата Рапиклав®. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

У пациентов, принимающих микофенолата мофетил, после начала перорального приема 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. Коррекция дозы микофенолата мофетила обычно не требуется при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата. Тем не менее, тщательный клинический мониторинг следует проводить во время

одновременной терапии с комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой и вскоре после завершения лечения препаратом Рапиклав®.

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Рапиклав® 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 Рапиклав® 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 Рапиклав® 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 Рапиклав® 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 Рапиклав® 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, а пациент должен быть обследован. В случае развития псевдомембранозного колита необходимо начать соответствующее лечение. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

Во время длительной терапии препаратом Рапиклав® 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»).

Препарат Рапиклав® следует применять с осторожностью у пациентов с признаками нарушений 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 амоксициллин и клавулановая кислота 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 введении 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 Рапиклав® 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 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 реакции 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 при применении препарата Рапиклав® может возникнуть головокружение, необходимо предупредить пациентов о мерах предосторожности при управлении транспортными средствами или работе с движущимися механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг + 125 мг.

По 3 таблетки в стрипе из алюминиевой фольги.

По 5 или 7 стрипов в пачке картонной, в комплекте с инструкцией по применению.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Ипка Лабораториз Лимитед, Индия

48, Kandivli Industrial Estate, Kandivli (West), Mumbai 400 067, India

Производитель

<<логотип фирмы (на английском языке)>>

Ипка Лабораториз Лимитед, Индия

Участок № 69-72 (Б), Сектор II, Специальная экономическая зона Кандла, город Гандхидхэм 370 230, Район: Катч, Индия

Plot N 69-72 (B), Sector –II, Kandla Special Economic Zone, City: Gandhidham - 370 230, Dist: Kutch, India.

Организация, принимающая претензии потребителей:

Представительство компании Ипка Лабораториз Лимитед (Индия)

117342, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 17, офис 37

Тел: (495) 407-08-84/85

Email: phv@ipca.ru

Руководитель отдела регистрации ЛС
компании «Ипка Лабораториз Лимитед» Т.А. Шафеев