ЛП-№(008063)-(РГ-RU) от 10.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС

Международное непатентованное или группировочное наименование: амоксициллин + клавулановая кислота

Лекарственная форма: таблетки диспергируемые

Состав.

Одна таблетка 125 мг + 31,25 мг содержит:

Действующие вещества: амоксициллина тригидрат в пересчете на амоксициллин – 143,47 мг (125,00 мг); калия клавуланат + целлюлоза микрокристаллическая (1:1) в пересчете на клавулановую кислоту – 74,46 мг (31,25 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 302 – 19,52 мг; кросповидон – 50,30 мг; ванилин – 0,25 мг; сахарин – 2,25 мг; магния стеарат – 1,25 мг; ароматизатор абрикосовый – 4,50 мг.

Одна таблетка 250 мг + 62,5 мг содержит:

Действующие вещества: амоксициллина тригидрат в пересчете на амоксициллин – 286,95 мг (250,00 мг); калия клавуланат + целлюлоза микрокристаллическая (1:1) в пересчете на клавулановую кислоту – 148,91 мг (62,50 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 302 – 39,04 мг; кросповидон – 100,60 мг; ванилин – 0,50 мг; сахарин – 4,50 мг; магния стеарат – 2,50 мг; ароматизатор абрикосовый – 9,00 мг.

Одна таблетка 500 мг + 125 мг содержит:

Действующие вещества: амоксициллина тригидрат в пересчете на амоксициллин – 573,89 мг (500,00 мг); калия клавуланат + целлюлоза микрокристаллическая (1:1) в пересчете на клавулановую кислоту – 297,82 мг (125,00 мг).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 302 – 78,09 мг; кросповидон – 201,20 мг; ванилин – 1,00 мг; сахарин – 9,00 мг; магния стеарат – 5,00 мг; ароматизатор абрикосовый – 18,00 мг.

Одна таблетка 875 мг + 125 мг содержит:

Действующие вещества: амоксициллина тригидрат в пересчете на амоксициллин – 1004,43 мг (875,00 мг); калия клавуланат + целлюлоза микрокристаллическая (1:1) в пересчете на клавулановую кислоту – 297,82 мг (125,00 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 302 – 1,70 мг; кросповидон – 412,51 мг; ванилин – 1,00 мг; сахарин – 16,11 мг; магния стеарат – 7,43 мг; ароматизатор мандариновый – 18,00 мг, ароматизатор лимонный – 11,00 мг.

Описание:

Таблетки от белого до светло-желтого цвета, овальные, двояковыпуклые с риской с одной стороны, допускается мраморность и наличие единичных коричневых вкраплений – для дозировок 125 мг + 31,25 мг, 250 мг + 62,5 мг.

Таблетки от белого до светло-желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, допускается мраморность и наличие единичных коричневых вкраплений – для дозировок 500 мг + 125 мг, 875 мг + 125 мг.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

то же время, амоксициллин подвержен разрушению бета-лактамазами, и поэтому спектр активности амоксициллина не распространяется на микроорганизмы, которые продуцируют этот фермент.

Клавулановая кислота – ингибитор бета-лактамаз, структурно родственный пенициллинам, обладает способностью инактивировать широкий спектр бета-лактамаз, обнаруженных у микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспоринам.

Клавулановая кислота обладает достаточной эффективностью в отношении плазмидных бета-лактамаз, которые чаще всего обуславливают резистентность бактерий, и не эффективна в отношении хромосомных бета-лактамаз 1 типа, которые не ингибируются клавулановой кислотой. Присутствие клавулановой кислоты в препарате Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС защищает амоксициллин от разрушения ферментами - бета-лактамазами, что позволяет расширить антибактериальный спектр амоксициллина.

Ниже приведена активность комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой *in vitro.*

Бактерии, обычно чувствительные к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

Грамположительные аэробы:

Bacillus anthracis

Enterococcus faecalis

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

Streptococcus pyogenes[1,2]

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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:

Escherichia coli[1]

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae[1]

Klebsiella spp.

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Proteus spp.

Salmonella spp.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Shigella spp.

Грамположительные аэробы:

Corynebacterium spp.

Enterococcus faecium

Streptococcus pneumoniae[1,2]

стрептококки группы *Viridans*[2].

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 видов микроорганизмов клиническая эффективность комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой была продемонстрирована в клинических исследованиях.

[2] - штаммы этих видов бактерий не продуцируют β-лактамазы. Чувствительность при монотерапии амоксициллином позволяет предполагать аналогичную чувствительность к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Фармакокинетика

Всасывание

Амоксициллин и клавулановая кислота полностью диссоциируют в водном растворе при физиологических значениях pH. Оба действующих компонента препарата, амоксициллин и клавулановая кислота, быстро и хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после перорального приема. Абсорбция действующих веществ оптимальна в начале приема пищи. Биодоступность амоксициллина и клавулановой кислоты при приеме внутрь высокая. После однократного приема фиксированной комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты (500 мг + 125 мг) максимальная концентрация амоксициллина в плазме крови создается через 1,5 часа (1,0-2,5 ч), и составляет 7,19±2,26 мкг/мл (C_{max}), клавулановой кислоты - через 1,5 ч (1,0-2,0 ч), составляя 2,4±0,83 мкг/мл. ПФК (показатель «площадь под фармакокинетической кривой») амоксициллина и клавулановой кислоты составляет 53,5±8,87 мкг*ч/л и 15,72±3,86 мкг*ч/л, соответственно. Плазменные концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты, достигаемые при применении амоксициллин/клавуланата, схожи с таковыми при пероральном приеме эквивалентных доз амоксициллина и клавулановой кислоты по отдельности.

Распределение

Приблизительно около 18 % амоксициллина и 25 % клавулановой кислоты связывается с белками плазмы крови. Кажущийся объем распределения составляет 0,3-0,4 л/кг для амоксициллина и около 0,2 л/кг для клавулановой кислоты. Амоксициллин плохо распределяется в спинномозговую жидкость.

В исследованиях на животных кумуляции компонентов препарата в тканях организма не выявлено.

Как и большинство пенициллинов, амоксициллин проникает в грудное молоко. Клавулановая кислота также обнаруживается в грудном молоке в следовых концентрациях. Амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер.

Метаболизм

10-25 % от начальной дозы амоксициллина выводится почками в виде неактивного метаболита (пенициллоевой кислоты). Клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму и выводится почками, кишечником, а также с выдыхаемым воздухом в виде диоксида углерода.

Выведение

После однократного приема фиксированной комбинации амоксициллина и клавулановой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

кислоты (500 мг + 125 мг) период полувыведения амоксициллина составляет 1,15±0,20 ч, клавулановой кислоты – 0,98±0,12 ч, общий клиренс – около 25 л/ч. Приблизительно 60-70 % амоксициллина и около 40-65 % клавулановой кислоты выводится почками в неизмененном виде в течение первых 6 часов после приема 1 таблетки препарата 500/125 мг. Наибольшее количество клавулановой кислоты экскретируется в течение первых 2 часов после приема. В различных исследованиях было показано, что в течение 24 часов через почки выводится до 50-85 % амоксициллина и до 27-60 % клавулановой кислоты.

Одновременный прием пробенецида задерживает выведение амоксициллина, но не влияет на экскрецию почками клавулановой кислоты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Фармакокинетика в особых случаях

Пациенты пожилого возраста

Из-за возможного снижения функции почек подбор дозы препарата для пожилых пациентов следует производить с осторожностью. Может потребоваться контроль функции почек.

Дети

Период полувыведения амоксициллина у детей от 3 месяцев до 2 лет не отличается от такового у детей старшего возраста и взрослых. Детям первой недели жизни (в том числе недоношенным) не следует назначать препарат более 2 раз в день из-за незрелости почечного пути элиминации.

Пол

При пероральном приеме амоксициллин/клавулановой кислоты здоровыми мужчинами и женщинами не установлено значимого влияния пола пациента на фармакокинетику действующих компонентов препарата.

Почечная недостаточность

Суммарный клиренс амоксициллин/клавулановой кислоты уменьшается пропорционально снижению почечной функции. Особенно заметно нарушается клиренс амоксициллина, поскольку почками экскретируется большая его часть. Таким образом, при нарушении функции почек следует корректировать дозу препарата во избежание избыточной концентрации амоксициллина и для поддержания необходимого уровня клавулановой кислоты.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени препарат следует назначать с осторожностью.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Необходимо регулярно контролировать функцию печени.

Показания к применению

Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой показана для лечения бактериальных инфекций, вызванных 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 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 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 бактериологическую чувствительность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Противопоказания

– Гиперчувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, пенициллинам или любым другим компонентам препарата.

– Тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) на другие бета-лактамные антибиотики (например, цефалоспорины, карбапенемы или монобактамы) в анамнезе.

– Предшествующие эпизоды желтухи или нарушение функции печени при применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в анамнезе.

– Детский возраст до 1 года или с массой тела до 10 кг (из-за невозможности дозирования лекарственной формы у данной категории пациентов).

– Детский возраст до 12 лет или при массе тела менее 40 кг (для дозировки 875 мг+125 мг).

– Нарушение функции почек (клиренс креатинина ≤30 мл/мин) (для дозировки 875 мг+125 мг).

С осторожностью

Тяжелая печеночная недостаточность, заболевания желудочно-кишечного тракта (в т.ч. колит в анамнезе, связанный с применением пенициллинов), хроническая почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В исследованиях репродуктивной функции у животных пероральное и парентеральное введение препарата амоксициллин + клавулановая кислота 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 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 Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС можно применять во время грудного вскармливания, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. Амоксициллин и клавулановая кислота выделяются с грудным молоком

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

(отсутствуют данные о влиянии клавулановой кислоты на ребенка, находящегося на грудном вскармливании). За исключением возможности развития сенсибилизации, диареи или кандидоза слизистых оболочек полости рта, 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. Чтобы предотвратить диспептические симптомы и оптимизировать всасывание действующих веществ, препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС назначают в начале приема пищи. Таблетку растворяют в половине стакана воды (минимум 30 мл), тщательно размешивая перед употреблением.

Минимальный курс антибактериальной терапии составляет 5 дней.

Лечение не должно продолжаться более 14 дней без пересмотра клинической ситуации. При необходимости возможно проведение ступенчатой терапии (вначале парентеральное введение амоксициллина + клавулановой кислоты с последующим переходом на пероральный прием).

Взрослым и детям от 12 лет и старше или с массой тела 40 кг и более препарат назначают по 500 мг/125 мг 3 раза/сутки или по 875 мг/125 мг 2 раза/сутки.

Максимальная суточная доза не должна превышать 2400 мг/600 мг в сутки.

Детям в возрасте от 1 года до 12 лет с массой тела от 10 до 40 кг режим дозирования устанавливается индивидуально исходя из клинической ситуации и степени тяжести инфекции.

Рекомендованная суточная доза составляет от 20 мг/5мг/кг в сутки до 60 мг/15мг/кг в сутки и делится на 2-3 приема. Клинических данных по применению амоксициллина/клавулановой кислоты в соотношении 4:1 в дозах > 40 мг/10мг/кг в сутки у детей младше двух лет нет. Максимальная суточная доза для детей составляет 60 мг/15 мг/кг в сутки.

Низкие дозы препарата рекомендованы для лечения инфекций кожи и мягких тканей, а также рецидивирующего тонзиллита; высокие дозы препарата рекомендованы для лечения таких

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

заболеваний, как средний отит, синусит, инфекции нижних дыхательных путей и мочевыводящих путей, инфекции костей и суставов.

Недостаточно клинических данных для рекомендации применения препарата в дозе более 40 мг/10 мг/кг/сут в 3 приема (соотношение 4:1) у детей младше 2 лет. Примерная схема дозирования препарата у пациентов детского возраста представлена в таблице ниже:

Вес ребенка, кг	Возраст (примерно)	Применение низких доз препарата	Применение высоких доз препарата
10-12	1-2 года	2 раза в день по 1 таблетке 125 мг/ 31,25 мг	3 раза в день по 1 таблетке 125 мг/ 31,25 мг*
12-15	2-4 года	3 раза в день по 1 таблетке 125 мг/ 31,25 мг	3 раза в день по 1 таблетке 250 мг/62,5 мг
15-20	4-6 лет	3 раза в день по 1 таблетке 250 мг/62,5 мг	3 раза в день по 1 таблетке 250 мг/62,5 мг или 2 раза в день по 500 мг/125 мг
20-30	6-10 лет	3 раза в день по 1 таблетке 250 мг/62,5 мг	2 раза в день по 1 таблетке 500 мг/125 мг
30-40	10-12 лет	2 раза в день по 1 таблетке 500 мг/125 мг	3 раза в день по 1 таблетке 500 мг/125 мг
≥40	≥12 лет	3 раза в день по 1 таблетке 500 мг/125 мг	3 раза в день по 1 таблетке 500 мг/125 мг

*недостаточно клинических данных для рекомендации применения препарата в дозе более 40 мг/10 мг/кг/ сутки в 3 приема (соотношение 4:1) у детей младше 2 лет.

У детей в возрасте ≤ 6 лет предпочтительно принимать препарат в растворенном виде.

Особые группы пациентов

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 функции почек.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью выведение клавулановой кислоты и амоксициллина через почки замедленно. В зависимости от тяжести почечной недостаточности общая доза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (выраженная в дозе амоксициллина) не должна превышать количества, представленные в таблице.

Таблетки 875 мг/125 мг следует применять только пациентам с клиренсом креатинина более 30 мл/мин, при этом корректировки режима дозирования не требуется.

Клиренс креатинина	**Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела ≥ 40 кг**	**Детям в возрасте от 1 года до 12 лет с массой тела от 10 кг до 40 кг**
>30 мл/мин	Коррекция режима дозирования не требуется	Коррекция режима дозирования не требуется
10-30мл/мин	500 мг/125 мг 2 раза в сутки	15 мг/3,75 мг/кг 2 раза в сутки (максимум 500 мг/125 мг 2 раза в сутки)
<10 мл/мин	500 мг/125 мг 1 раз в сутки	15 мг/3,75 мг/кг 1 раз в сутки (максимум 500 мг/125 мг 1 раз в сутки)
Гемодиализ	500 мг/125 мг в сутки, плюс дополнительно 500 мг/125 мг во время и после диализа	15 мг/3,75 мг/кг 1 раз в сутки, плюс дополнительно 15 мг/3,75 мг/кг перед и после диализа

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

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина, представлена в таблице.

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, представленные ниже, приведены в соответствии с системно-органной классификацией ВОЗ и перечислены по частоте. Частота развития нежелательных реакций, перечисленных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000, включая отдельные случаи), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Категории частоты были сформированы на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**	**Частота неизвестна**
Инфекции и инвазии					
	кандидоз кожи и слизистых оболочек				избыточный рост нечувствительных микроорганизмов
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					
			обратимая лейкопения (включая нейтропению)	обратимый агранулоцитоз	
			обратимая тромбоцито-пения	обратимая гемолитическая анемия	
				удлинение времени кровотечения и протромбинового времени	
				эозинофилия	
				тромбоцитоз	
				анемия	
Нарушения со стороны иммунной системы					
				ангионевротический отек	
				анафилактические реакции	
				синдром, сходный с сывороточной болезнью	
				аллергический васкулит	
Нарушения со стороны нервной системы					
		головокружение		асептический менингит	
		головная боль		судороги (могут наблюдаться у пациентов с нарушениями функции почек, а также у тех, кто получает высокие дозы препарата)	
				бессонница	
				возбуждение	
				тревога	
				изменение поведения	
				обратимая гиперактивность	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0069)

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца					
				синдром Коуниса (см. раздел «Особые указания»)	
Желудочно-кишечные нарушения					
диарея (взрослые)	диарея (дети)	нарушение пищеварения		антибиотикоассоциированный колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит)	острый панкреатит
	тошнота*			черный «волосатый» язык	
	рвота			гастрит	
				стоматит	
				синдром лекарственного энтероколита (DIES) (см. раздел «Особые указания»)	
*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей***					
		умеренное повышение активности аспартатамино-трансферазы и/или аланинамино-трансферазы (АСТ и/или АЛТ) (данная реакция наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамными антибиотиками, однако клиническая значимость ее неизвестна)		гепатит и холестатическая желтуха (данные реакции наблюдаются у пациентов, получающих терапию антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспоринами)	
				повышение активности щелочной фосфатазы	
				гипербилирубинемия	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
		сыпь	много-формная	синдром Стивенса-Джонсона	IgA-зависимый линейный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0069)

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
			эритема		дерматоз
		зуд		токсический эпидермальный некролиз	
		крапивница		буллезный эксфолиативный дерматит	
				острый генерализованный экзантематозный пустулез	
				лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром)	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					
				интерстициальный нефрит	
				кристаллурия (включая острую почечную недостаточность) (см. раздел «Передозировка»)	
				гематурия	

* 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 комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой в начале приема пищи (все группы пациентов).

** 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 поступали сообщения о летальных исходах. Почти во всех случаях это были пациенты с серьезной сопутствующей патологией или пациенты, одновременно получающие потенциально

гепатотоксичные препараты.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Передозировка

Симптомы

Могут наблюдаться симптомы со стороны ЖКТ и нарушения водно-электролитного баланса. Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводящая к развитию почечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»).

Могут наблюдаться судороги у пациентов с нарушениями функции почек, а также у тех, кто получает высокие дозы препарата (см. раздел «Способ применения и дозы», «Побочное действие», «Особые указания»).

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 Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает канальцевую секрецию амоксициллина, и поэтому одновременное применение препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС и пробенецида может приводить к повышению и персистенции в крови концентрации амоксициллина, но не клавулановой кислоты.

Одновременное использование 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 Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС и метотрексата может увеличить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

токсичность метотрексата.

Как и другие антибактериальные препараты, препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС 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 одновременного назначения препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС с антикоагулянтами протромбиновое время или МНО должны тщательно контролироваться при назначении или отмене препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС, 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. Коррекция дозы микофенолата мофетила обычно не требуется при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата. Тем не менее, тщательный клинические мониторинг следует проводить во время одновременной терапии с комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой и вскоре после лечения препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС.

Особые указания

Перед началом лечения комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой 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 –

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 000)

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 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 Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС и начать соответствующую альтернативную терапию. В случае, если доказано, что инфекция вызвана чувствительными к амоксициллину организмами, следует рассмотреть возможность замены комбинации амоксициллин/клавулановая кислота 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, комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой не следует принимать, 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 комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой и является противопоказанием для его приема в дальнейшем при любых ситуациях.

Одновременный прием аллопуринола во время лечения амоксициллином может повышать вероятность возникновения кожных аллергических реакций.

Длительное лечение комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой может приводить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой 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 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 (повышении международного нормализованного отношения (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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Прием комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой 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 глюкозооксидантный метод определения концентрации глюкозы в моче.

Клавулановая кислота может вызывать неспецифическое связывание иммуноглобулинов 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, нехарактерными 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.

Вспомогательные вещества

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в дозировке 125 мг + 31,25 мг содержит 0,16 ммоль (6,13 мг) калия в 1 диспергируемой таблетке.

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в дозировке 250 мг + 62,5 мг содержит 0,32 ммоль (12,3 мг) калия в 1 диспергируемой таблетке.

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в дозировке 500 мг + 125 мг содержит 0,64 ммоль (24,53 мг) калия в 1 диспергируемой таблетке.

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в дозировке 875 мг + 125 мг содержит 0,64 ммоль (25 мг) калия в 1 диспергируемой таблетке.

В рекомендуемой суточной дозе препарата содержится 73,59 мг калия. Необходимо учитывать пациентам со сниженной функцией почек и пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления калия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований, посвященных изучению влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, не проводилось. Поскольку препарат может вызывать побочные эффекты (например, аллергические реакции, головокружение, судороги) (см. раздел «Побочное действие»), необходимо предупредить пациентов о мерах предосторожности при управлении транспортным средством или работе с движущимися механизмами.

Форма выпуска

Таблетки диспергируемые, 125 мг + 31,25 мг, 250 мг + 62,5 мг, 500 мг + 125 мг, 875 мг + 125 мг.

По 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из композиционного материала полиамид/алюминий/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 14 таблеток 125 мг + 31,25 мг, 250 мг + 62,5 мг во флаконе полипропиленовом, укупоренном крышкой из полиэтилена высокого давления с силикагелем и контролем первого вскрытия.

По 10 таблеток 500 мг + 125 мг во флаконе полипропиленовом, укупоренном крышкой из полиэтилена высокого давления с силикагелем и контролем первого вскрытия.

По 5 таблеток 875 мг + 125 мг во флаконе полипропиленовом, укупоренном крышкой из полиэтилена высокого давления с силикагелем и контролем первого вскрытия.

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ˚С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 05.12.2024 № 26960
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей

Закрытое акционерное общество «Фармацевтическая фирма «ЛЕККО»
(ЗАО «ЛЕККО»), Россия
601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский,
ул. Заводская, стр. 278., тел.: +7 (4922) 77-32-90

Производитель

Производитель, фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)

Закрытое акционерное общество «Фармацевтическая фирма «ЛЕККО»
(ЗАО «ЛЕККО»), Россия
Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 279

Выпускающий контроль качества

Закрытое акционерное общество «Фармацевтическая фирма «ЛЕККО»
(ЗАО «ЛЕККО»), Россия
Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 280