ЛСР-006246/10 от 22.11.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС

Международное непатентованное или группировочное наименование: амоксициллин+[Клавулановая кислота]

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав:

1 флакон содержит:

Дозировка 500 мг + 100 мг

Действующие вещества: амоксициллин, в виде амоксициллина натрия – 500 мг и клавулановая кислота, в виде клавуланата калия – 100 мг.

Дозировка 1000 мг + 200 мг

Действующие вещества: амоксициллин, в виде амоксициллина натрия – 1000 мг и клавулановая кислота, в виде клавуланата калия – 200 мг.

Описание: белый или слегка желтоватый порошок.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик – пенициллин полусинтетический + бета-лактамаз ингибитор.

Код АТХ: J01CR02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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, продуцирующие эти ферменты.

Клавулановая кислота является ингибитором бета-лактамаз, структурно родственным пенициллинам, обладает способностью инактивировать широкий спектр бета-лактамаз, обнаруживаемых у микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспоринам.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

Клавулановая кислота обладает достаточной эффективностью в отношении плазмидных бета-лактамаз, которые чаще всего обуславливают резистентность бактерий, и менее эффективна в отношении хромосомных бета-лактамаз 1 типа.

Присутствие клавулановой кислоты в препарате Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС 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

Gardnerella vaginalis

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

Streptococcus pneumoniae[1,2]

Streptococcus pyogenes[1,2]

Streptococcus agalactiae[1,2]

Стрептококки группы Viridans[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]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

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.

Shigella spp.

Грамположительные аэробы

Corynebacterium spp.

Enterococcus faecium

Бактерии, обладающие природной устойчивостью к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

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

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

Фармакокинетика

Абсорбция

Ниже приведены результаты исследования фармакокинетики при внутривенном болюсном введении здоровым добровольцам комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в дозировке 500 мг + 100 мг (0,6 г) или 1000 мг + 200 мг (1,2 г)

Болюсная внутривенная инъекция

Действующие вещества в составе	Средние значения фармакокинетических праметров				
	Доза (мг)	C_{max} (мкг/мл)	$T_{1/2}$ (часы)	AUC (ч*мг/л)	Выведение с мочой, % 0-6 ч

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой					
Амоксициллин	500	32,2	1,07	25,5	66,5
	1000	105,4	0,9	76,3	77,4
Клавулановая кислота	100	10,5	1,12	9,2	46,0
	200	28,5	0,9	27,9	63,8

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови;

AUC – площадь под фармакокинетической кривой зависимости «концентрация-время»;

$T_{1/2}$ – период полувыведения.

Распределение

При внутривенном введении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, терапевтические концентрации амоксициллина с клавулановой кислотой обнаруживаются в различных тканях и интерстициальной жидкости (в желчном пузыре, тканях брюшной полости, коже, жировой и мышечных тканях, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи, гнойном отделяемом).

Амоксициллин и клавулановая кислота обладают слабой степенью связывания с белками плазмы крови. Проведенные исследования показали, что с белками плазмы крови связывается около 13-20 % каждого из компонентов комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

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

Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке могут быть обнаружены также следовые количества клавулановой кислоты. За исключением возможности развития диареи или кандидоза слизистых оболочек полости рта, неизвестно никаких других негативных влияний амоксициллина и клавулановой кислоты на здоровье младенцев, вскармливаемых грудным молоком. Исследования репродуктивной функции у животных показали, что амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер. Однако не было выявлено негативного влияния на плод.

Биотрансформация

10-25 % от начальной дозы амоксициллина выводится почками в виде неактивного метаболита (пенициллоевой кислоты). Клавулановая кислота в организме человека

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

подвергается интенсивному метаболизму с образованием 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 (ЖКТ), а также с выдыхаемым воздухом в виде диоксида углерода.

Элиминация

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 40-65 % клавулановой кислоты выводится почками в неизмененном виде в первые 6 ч после однократной болюсной инъекции комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в дозировке 500 мг + 100 мг или 1000 мг + 200 мг. Период полувыведения амоксициллина (доза 1000 мг) составляет 0,9 ч, клавулановой кислоты (доза 200 мг) – 0,9 ч. Период полувыведения при введении 500 мг амоксициллина и 100 мг клавулановой кислоты – 1 ч для обоих компонентов.

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

Показания к применению

Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой показана для лечения бактериальных инфекций следующих локализаций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей (включая инфекции ЛОР-органов), например, рецидивирующий тонзиллит, синусит, средний отит, обычно вызываемые *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*, Moraxella catarrhalis*, Streptococcus pyogenes;*
- инфекции нижних дыхательных путей, например, обострение 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 (включая укусы человека и животных), обычно вызываемые *Staphylococcus aureus*, Streptococcus pyogenes* и видами рода *Bacteroides**;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

- инфекции костей и суставов, например, остеомиелит, обычно вызываемый *Staphylococcus aureus**, при необходимости возможно проведение длительной терапии;
- другие смешанные инфекции (например, септический аборт, послеродовый сепсис, интраабдоминальный сепсис, сепсис, перитонит, послеоперационные инфекции) в рамках ступенчатой терапии;
- препарат Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС в дозировке 1000 мг + 200 мг также показан для профилактики послеоперационных инфекций, при хирургических вмешательствах на желудочно-кишечном тракте, органах малого таза, голове и шее, сердце, почках, желчевыводящих путях, а также при имплантации искусственных суставов.

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

Инфекции, вызванные чувствительными к амоксициллину микроорганизмами, можно лечить препаратом Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС, поскольку амоксициллин является одним из его действующих веществ. Препарат Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС также показан для лечения смешанных инфекций, обусловленных микроорганизмами, чувствительными к амоксициллину, а также микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазы, чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой. 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.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, другим компонентам препарата; бета-лактамным антибиотикам (например, пенициллинам, цефалоспоринам) в анамнезе;
- 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 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

С осторожностью

Нарушение функции печени, нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В исследованиях репродуктивной функции в доклинических исследованиях 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 Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС 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 можно применять во время грудного вскармливания. За исключением возможности развития сенсибилизации, диареи или кандидоза слизистых оболочек полости рта, связанных с проникновением в грудное молоко следовых количеств действующих веществ этого препарата, никаких других нежелательных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не наблюдалось.

В случае возникновения нежелательных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, необходимо его прекратить.

Способ применения и дозы

Внутривенно.

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

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

Препарат Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС не предназначен для внутримышечного введения (вследствие нестабильности при концентрации, которую можно было бы вводить внутримышечно).

Дозы приведены в расчете на содержание действующих веществ: амоксициллина и клавулановой кислоты.

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

При инфекциях легкой и средней степени тяжести: доза 1000 мг + 200 мг каждые 8 часов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

При тяжелых инфекциях: доза 1000 мг + 200 мг каждые 4-6 часов.

Профилактика в хирургии

Вмешательства, длящиеся менее 1 ч: доза 1000 мг + 200 мг во время водного наркоза.

Вмешательства, длящиеся более 1 ч: доза 1000 мг + 200 мг во время вводного наркоза и далее до 4-х доз 1000 мг + 200 мг в течение 24 часов.

Особые группы пациентов

Дети

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

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

Младше 3-х месяцев с массой тела менее 4 кг

25 мг амоксициллина и 5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела каждые 12 часов.

Младше 3-х месяцев с массой тела более 4 кг

25 мг амоксициллина и 5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела каждые 8 часов.

Дети в возрасте от 3-х месяцев до 12 лет с массой тела менее 40 кг

25 мг амоксициллина и 5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела каждые 6-8 часов в зависимости от тяжести инфекции.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции режима дозирования. Дозирование как у взрослых пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина и проводится с учетом значений КК.

Взрослые

Клиренс креатинина	Режим дозирования препарата
> 30 мл/мин	Коррекция режима дозирования не требуется
10-30 мл/мин	Начальная доза 1000 мг + 200 мг и далее 500 мг + 100 мг 2 раза в сутки
< 10 мл/мин	Начальная доза 1000 мг + 200 мг и далее 500 мг + 100 мг каждые 24 часа

Дети

Клиренс креатинина	Режим дозирования препарата
> 30 мл/мин	Коррекция режима дозирования не требуется
10-30 мл/мин	25 мг + 5 мг на 1 кг 2 раза в сутки
< 10 мл/мин	25 мг + 5 мг на 1 кг каждые 24 часа

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Коррекция режима дозирования основывается на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина.

Взрослые

Вначале вводят 1 дозу 1000 мг + 200 мг, далее по 500 мг + 100 мг каждые 24 часа и дополнительно 500 мг + 100 мг в конце сеанса гемодиализа (для компенсации снижения уровней амоксициллина и клавулановой кислоты в плазме крови).

Дети

25 мг амоксициллина и 5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела каждые 24 часа и дополнительно 12,5 мг амоксициллина и 2,5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела в конце сеанса гемодиализа (для компенсации снижения уровней амоксициллина и клавулановой кислоты в плазме крови) и далее 25 мг амоксициллина и 5 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела в сутки.

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.

Способ применения

Болюсное введение

Препарат можно вводить в виде медленной внутривенной инъекции длительностью 3-4 минуты непосредственно в вену или же через катетер.

Соотношение препарат/растворитель	
Доза, мг	Объем растворителя, мл
1000 мг + 200 мг	20,0
500 мг + 100 мг	10,0

Содержимое 1 флакона разводят в соответствующем объеме растворителя как указано в таблице выше. Во время приготовления раствор может приобрести розовую окраску, исчезающую впоследствии. Готовый раствор может иметь окраску от бесцветной до светло-соломенной.

Полученный раствор необходимо ввести в течение 20 минут после разведения.

Инфузионное введение

Препарат Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС вводят внутривенно капельно в течение 30-40 минут. Раствор, приготовленный как описано выше для болюсного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

введения, без промедления добавляют к 50 мл (для дозы 500 мг + 100 мг) или к 100 мл (для дозы 1000 мг + 200 мг) одного из инфузионных растворов: вода для инъекций, раствор натрия хлорида 0,9 %, раствор Рингера лактата по Хартману, раствор кальция хлорида и натрия хлорида для внутривенных инфузий. Любые оставшиеся количества раствора должны быть уничтожены. Флаконы препарата не предназначены для многократного применения.

При использовании перечисленных ниже жидкостей в рекомендованных объемах в инфузионных растворах сохраняются необходимые концентрации антибиотика.

	Период стабильности	
	при 25 °С	при 5 °С
Вода для инъекций	4 ч	8 ч
Раствор натрия хлорида 0,9 %	4 ч	8 ч
Раствор Рингера лактата по Хартману	3 ч	
Раствор кальция хлорида и натрия хлорида для внутривенных инфузий	3 ч	

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *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); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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) и обратимая тромбоцитопения.

Очень редко: обратимый агранулоцитоз и обратимая гемолитическая анемия, удлинение протромбинового времени и времени кровотечения, 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: асептический менингит, судороги (судороги могут наблюдаться у пациентов с нарушением функции почек, а также у пациентов, получающих высокие дозы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

препарата), бессонница, возбуждение, тревога, изменение поведения, обратимая гиперактивность.

Нарушения со стороны сосудов

Редко: тромбофлебит (в месте введения).

Нарушения со стороны сердца

Очень редко: синдром Коуниса.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея.

Нечасто: тошнота, рвота, диспепсические расстройства.

Очень редко: антибиотик-ассоциированный колит (в том числе псевдомембранозный и геморрагический, см. раздел «Особые указания»), реже встречается при парентеральном введении препарата.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: умеренное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ). Данная реакция наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамными антибиотиками, однако клиническая значимость ее неизвестна.

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

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 по завершении 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, получающие одновременно потенциально гепатотоксичные препараты.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожная сыпь, зуд, крапивница.

Редко: многоформная эритема.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

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

При развитии любых кожных аллергических реакций следует прекратить применение препарата.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: интерстициальный нефрит, кристаллурия, гематурия.

Передозировка

Симптомы

Могут наблюдаться симптомы со стороны ЖКТ 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.

После внутривенного введения больших доз амоксициллина он может выпадать в осадок в мочевых катетерах. Поэтому должна осуществляться регулярная проверка проходимости мочевых катетеров.

Лечение

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение препарата Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает кальциевую секрецию амоксициллина, и поэтому одновременное применение препарата Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС 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 в литературе нет данных об одновременном применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой и аллопуринола.

Пенициллины способны замедлять выведение из организма метотрекса за счет ингибирования его почечной канальцевой секреции, поэтому одновременное применение препарата Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС и метотрексата может

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

увеличить токсичность метотрексата.

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

У пациентов, принимающих микофенолата мофетил, после начала применения комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой наблюдалось снижение концентрации активного метаболита – микофеноловой кислоты, до приема очередной дозы препарата приблизительно на 50 %. 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 лечения препаратом Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС.

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

Фармацевтическая несовместимость

Препарат Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС не следует смешивать с препаратами крови, другими белоксодержащими жидкостями, такими как белковые гидролизаты, или с внутривенными липидными эмульсиями.

При одновременном применении с аминогликозидами антибиотики не следует смешивать в одном шприце или в одном флаконе для внутривенных жидкостей, поскольку в таких условиях аминогликозиды теряют активность.

Раствор препарата Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС нельзя смешивать с растворами, содержащими декстрозу, декстран или натрия гидрокарбонат.

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины, другие бета-лактамные препараты или другие вещества, вызывающие аллергическую реакцию у пациента. Сообщалось о развитии серьезных и в некоторых случаях летальных реакций гиперчувствительности (включая анафилактоидные и тяжелые кожные нежелательные реакции) на пенициллины. Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллины и у лиц с атопией. Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса, серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда. Симптомы таких реакций могут включать боль в груди, возникающую в связи с аллергической реакцией на комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой (см. раздел «Побочное действие»).

В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение препаратом и начать соответствующую альтернативную терапию. При серьезных реакциях повышенной чувствительности следует незамедлительно ввести эпинефрин. Могут потребоваться также оксигенотерапия, внутривенное введение глюкокортикостероидов и обеспечение проходимости дыхательных путей, включающее интубацию.

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 Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС не следует применять, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызвать кореподобную кожную сыпь, что затрудняет диагностику заболевания.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС 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.

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

Длительное лечение препаратом может приводить к чрезмерному росту нечувствительных микроорганизмов.

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

Описаны случаи возникновения псевдомембранозного колита при применении антибактериальных препаратов, 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 антибактериальных препаратов. Если диарея длительная и имеет выраженный характер или пациент испытывает спазмы в животе, лечение должно быть прекращено, а пациент должен быть обследован. В случае развития псевдомембранозного колита необходимо начать соответствующее лечение. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

У пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой совместно с непрямыми (пероральными) антикоагулянтами, в редких случаях сообщалось об увеличении протромбинового времени (повышении МНО). При совместном назначении непрямых (пероральных) антикоагулянтов с комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты необходим контроль соответствующих показателей. Для поддержания необходимого эффекта пероральных антикоагулянтов может потребоваться коррекция их дозы.

У пациентов с нарушениями функции почек дозу препарата следует снижать соответственно степени нарушения (см. раздел «Способ применения и дозы» – *Применение при нарушении функции почек*).

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. У пациентов с катетеризированным мочевым пузырем необходимо регулярно проверять проходимость катетера, поскольку согласно полученным данным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

амоксициллин оседает в катетерах мочевого пузыря преимущественно при внутривенном введении высоких доз.

Высокое содержание амоксициллина в моче может приводить к ложноположительным результатам при определении глюкозы в моче (например, проба Бенедикта, проба Фелинга). В этом случае рекомендуется применять глюкозоксидантный метод определения концентрации глюкозы в моче.

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

При необходимости парентерального введения высоких доз препарата Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС пациентам, находящимся на диете с низким содержанием соли, следует учитывать наличие ионов натрия и калия в препарате. Каждый флакон 500 мг + 100 мг содержит 29,7 мг (1,3 ммоль) натрия и 19,6 мг (0,5 ммоль) калия; каждый флакон 1000 мг + 200 мг содержит 59,4 мг (2,6 ммоль) натрия и 39,3 мг (1,0 ммоль) калия.

Количество натрия в максимальной ежедневной дозе превышает 200 мг.

Количество калия в максимальной ежедневной дозе превышает 200 мг.

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 Амоксициллин+клавулановая кислота-АЛВИЛС может вызывать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

головокружение, необходимо предупредить пациентов о мерах предосторожности при управлении транспортными средствами или работе с движущимися механизмами.

Форма выпуска

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

Для производителя «Северная Китайская Фармацевтическая Корпорация Лтд.», Китай

По 500 мг амоксициллина + 100 мг клавулановой кислоты или по 1000 мг амоксициллина + 200 мг клавулановой кислоты во флакон из бесцветного прозрачного стекла 1-го гидролитического класса, укупоренный резиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой.

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

Для производителя СП ООО «ФАРМЛЭНД», Республика Беларусь

По 500 мг амоксициллина + 100 мг клавулановой кислоты во флакон из бесцветного стекла 3-го гидролитического класса объемом 10 мл или 20 мл или во флакон из стеклотрубки из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса объемом 10 мл.

По 1000 мг амоксициллина + 200 мг клавулановой кислоты во флакон из бесцветного стекла 3-го гидролитического класса объемом 20 мл.

Флакон герметично укупоривают пробкой резиновой из бромбутилкаучука.

Пробку резиновую обкатывают колпачком алюминиевым или колпачком алюминиевым с пластмассовой крышкой, или колпачком полимерным укупорочным защелкивающимся для медицинских флаконов.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 или 5 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

По 10 флаконов вместе с картонным вкладышем для фиксации и инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.11.2023 № 23448
(Входящий МЗ №4222751)

Держатель регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «АЛВИЛС», Россия

109316, г. Москва, Остаповский проезд, д. 5/1, стр. 1, этаж 6, офис №650

Тел: +7-495-775-71-61

Производитель:

1. Северная Китайская Фармацевтическая Корпорация Лтд., Китай

№ 388 Хепин Ист Роуд, Шицзячжуан, провинция Хэбэй

2. Белорусско-голландское совместное предприятие с ограниченной ответственностью «ФАРМЛЭНД» (СП ООО «ФАРМЛЭНД»), Республика Беларусь

222603, Минская область, р-н Несвижский, г. Несвиж, ул. Ленинская, д. 124, 124Л/2, 124/1.

Тел./факс: +375 (17) 373-31-90, E-mail: mail@pharmland.by

Генеральный директор
ООО «АЛВИЛС» **Алейников В. А.**