ЛСР-008707/10 от 29.03.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Российский МЗ №1385476)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бетаклав®

Betaklav®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Бетаклав®

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

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

на 1 таблетку, покрытую пленочной оболочкой, 500 мг + 125 мг/875 мг + 125 мг:

Ядро

Действующие вещества:

Амоксициллина тригидрат 573,892 мг/1004,310 мг, эквивалентно амоксициллину 500,000 мг/875,000 мг

Калия клавуланат + Целлюлоза микрокристаллическая (1:1) 303,834 мг/303,834 мг, эквивалентно калия клавуланату 151,915 мг/151,915 мг, эквивалентно клавулановой кислоте 125,000 мг/125,000 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, карбоксиметилкрахмал натрия

Оболочка пленочная: Опадрай белый Y-1-7000*

*Опадрай белый Y-1-7000: гипромеллоза 5 cP (E464), титана диоксид (E171), макрогол-400

Описание

Таблетки 500 мг + 125 мг:

Капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «I 06» на одной стороне, допускается наличие вкраплений.

Таблетки 875 мг + 125 мг:

Капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «I 07» на одной стороне, допускается наличие вкраплений.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Вкладыш МЗ №4225476)

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, продуцирующие 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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Входящий МЗ №4225476)

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.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Входящий МЗ №4235476)

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

Streptococcus pneumoniae[1,2]

Стрептококки группы *Viridans*

Бактерии, обладающие природной устойчивостью к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Hafnia alvei

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Stenotrophomonas maltophilia

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Входящий МЗ №4235476)

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

Всасывание

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

Ниже показаны данные фармакокинетических параметров амоксициллина и клавулановой кислоты, полученные в отдельных исследованиях, когда здоровые добровольцы натощак принимали:

- 1 таблетку препарата, содержащую амоксициллин и клавулановую кислоту, 500 мг + 125 мг (625 мг);
- 500 мг амоксициллина;
- 125 мг клавулановой кислоты;
- 2 таблетки препарата, содержащие амоксициллин и клавулановую кислоту, 875 мг + 125 мг (1000 мг).

Основные фармакокинетические параметры

Препараты	Доза (мг)	C_{max} (мг/л)	T_{max} (часы)	AUC (мгхч/л)	T½ (часы)
Амоксициллин					
Амоксициллин + Клавулановая кислота, 500 мг + 125 мг	500	6,5	1,5	23,2	1,3

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Входящий МЗ №4235476)

Амоксициллин + Клавулановая кислота, 875 мг + 125 мг	1750	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Амоксициллин, 500 мг	500	6,5	1,3	19,5	1,1
Клавулановая кислота					
Клавулановая кислота, 125 мг	125	3,4	0,9	7,8	0,7
Амоксициллин + Клавулановая кислота, 500 мг + 125 мг	125	2,8	1,3	7,3	0,8
Амоксициллин + Клавулановая кислота, 875 мг + 125 мг	250	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови.

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

AUC – площадь под кривой «концентрация-время».

T½ – период полувыведения.

Распределение

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

Амоксициллин и клавулановая кислота обладают слабой степенью связывания с белками плазмы крови. Проведенные исследования показали, что с белками плазмы крови связывается около 25 % общего количества клавулановой кислоты и 18 % амоксициллина в плазме крови.

В исследованиях на животных не было обнаружено кумуляции компонентов препарата Бетаклав® в каком-либо органе. Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке могут быть обнаружены также следовые количества клавулановой кислоты. За исключением возможности развития сенсибилизации, диареи или кандидоза слизистых оболочек полости рта, неизвестно никаких других негативных влияний амоксициллина и клавулановой кислоты на здоровье детей, вскармливаемых грудным молоком.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Вкладыш МЗ №4225476)

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

Метаболизм

10-25 % от начальной дозы амоксициллина выводится почками в виде неактивного метаболита (пенициллоевой кислоты). Клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму до 2,5-дигидро-4-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты и 1-амино-4-гидрокси-бутан-2-она и выводится почками, через ЖКТ, 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 применения. Одновременное введение пробенецида замедляет выведение амоксициллина, но не клавулановой кислоты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Показания к применению

Препарат Бетаклав® показан 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*# и *Streptococcus pyogenes*;
- инфекции нижних дыхательных путей, например, обострение 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*[1] (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*#, в этом случае может потребоваться более длительная терапия;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Входящий МЗ №4235476)

- 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.

Чувствительность бактерий к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой варьируется в зависимости от региона и с течением времени. Там, где это возможно, должны быть приняты во внимание локальные данные по чувствительности. В случае необходимости следует проводить сбор микробиологических образцов и анализ на бактериологическую чувствительность.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте и/или к любому из вспомогательных веществ препарата или пенициллинам.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) на другие бета-лактамные антибиотики (например, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) в анамнезе.
- Предшествующие эпизоды желтухи или нарушение функции печени при применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в анамнезе.
- Детский возраст до 12 лет или масса тела менее 40 кг.
- Нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (для дозировки 875 мг + 125 мг).

С осторожностью

Препарат Бетаклав® 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 введение комбинации амоксициллин + клавулановая кислота не вызывало тератогенных эффектов.

В единичном исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическая терапия может быть связана с повышением риска

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Входящий МЗ №4235476)

развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Как и все лекарственные препараты, Бетаклав® 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 Бетаклав® 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 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.

Для снижения потенциально возможных нарушений со стороны ЖКТ и для оптимизации всасывания препарат следует принимать в начале приема пищи.

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 внутривенное введение препарата, содержащего амоксициллин и клавулановую кислоту, в лекарственной форме порошок для приготовления раствора для внутривенного введения с последующим переходом на препарат, содержащий амоксициллин и клавулановую кислоту, в лекарственных формах для приема внутрь).

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

По 1 таблетке 500 мг + 125 мг 3 раза в сутки.

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

Особые группы пациентов

Дети младше 12 лет или с массой тела менее 40 кг

Рекомендуется использовать другие лекарственные формы препарата, содержащего амоксициллин и клавулановую кислоту.

Пациенты пожилого возраста

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Входящий МЗ №4235476)

Не требуется коррекции режима дозирования. У пациентов пожилого возраста с нарушением функции почек дозу следует корректировать так, как это указано ниже для пациентов с нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина и значении КК.

КК	**Режим дозирования препарата Бетаклав®**
> 30 мл/мин	Коррекция режима дозирования не требуется
10-30 мл/мин	1 таблетка 500 мг + 125 мг (при среднем и тяжелом течении инфекции) два раза в сутки
< 10 мл/мин	1 таблетка 500 мг + 125 мг (при среднем и тяжелом течении инфекции) один раз в сутки

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина.

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

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).

Таблетки 875 мг + 125 мг следует применять только у пациентов с КК > 30 мл/мин, при этом коррекции режима дозирования не требуется.

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

Пациенты с нарушением функции печени

Лечение проводят с осторожностью, регулярно осуществляют мониторинг функции печени.

Недостаточно данных для изменения в рекомендации режима дозирования у таких пациентов.

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100), редко (≥ 1/10000 и < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Входящий МЗ №4235476)

Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Инфекционные и паразитарные заболевания:

часто – кандидоз кожи и слизистых оболочек;

частота неизвестна – избыточный рост нечувствительных организмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко – обратимая лейкопения (включая нейтропению), обратимая тромбоцитопения;

очень редко – обратимый агранулоцитоз и обратимая гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени, анемия, эозинофилия, тромбоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы:

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, судороги (судороги могут наблюдаться у пациентов с нарушениями функции почек, а также у тех, кто получает высокие дозы препарата), бессонница, возбуждение, тревога, изменение поведения, асептический менингит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Взрослые

очень часто – диарея;

часто – тошнота, рвота.

Дети

часто – диарея, тошнота, рвота.

Вся популяция

Тошнота наиболее часто была связана с применением высоких доз препарата. Если после начала приема препарата наблюдаются нежелательные реакции со стороны ЖКТ, они могут быть устранены, если принимать препарат Бетаклав® в начале приема пищи.

нечасто – нарушение пищеварения;

очень редко – антибиотикоассоциированный колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит) (см. раздел «Особые указания»), черный «волосатый» язык, гастрит, стоматит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Входящий МЗ №4225476)

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

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

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

Перечисленные признаки и симптомы обычно встречаются в процессе или сразу по окончании терапии, однако в отдельных случаях могут не проявляться в течение нескольких недель по завершении терапии. Нежелательные реакции, как правило, обратимы. Нежелательные реакции со стороны печени могут быть тяжелыми, в исключительно редких случаях были сообщения о летальных исходах. Почти во всех случаях это были пациенты с серьезной сопутствующей патологией или пациенты, получающие одновременно потенциально гепатотоксичные препараты.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – сыпь, зуд, крапивница;

редко – многоформная эритема;

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

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

очень редко – интерстициальный нефрит, кристаллурия (см. раздел «Передозировка»), 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 (см. раздел «Особые указания»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Входящий МЗ №4235476)

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

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 Бетаклав® и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает канальцевую секрецию амоксициллина, и поэтому одновременное применение препарата Бетаклав® 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 метотрексата за счет ингибирования его канальцевой секреции, поэтому одновременное применение препарата Бетаклав® и метотрексата может увеличить токсичность метотрексата.

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

В литературе описываются редкие случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при одновременном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости одновременного назначения препарата Бетаклав® с антикоагулянтами протромбиновое время или МНО должны тщательно контролироваться при назначении или отмене препарата Бетаклав®, может потребоваться коррекция дозы антикоагулянтов для приема внутрь.

У пациентов, получающих микофенолата мофетил после начала приема внутрь комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, наблюдалось снижение концентрации активного метаболита (микофеноловой кислоты) до приема очередной дозы приблизительно на 50 %.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Входящий МЗ №4225476)

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 микофенолата мофетилом с комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты и вскоре после прекращения лечения препаратом Бетаклав®.

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Бетаклав® необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины 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 Бетаклав® 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 Бетаклав® 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 ОГЭП. Данная реакция требует прекращения лечения препаратом Бетаклав® и является противопоказанием для его применения в дальнейшем при любых ситуациях.

Одновременное применение аллопуринола во время терапии амоксициллином может повышать вероятность возникновения кожных аллергических реакций.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Выделений МЗ №4225476)

Длительное лечение препаратом Бетаклав® может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов. Описаны случаи возникновения псевдомембранозного колита при приеме антибиотиков, степень тяжести которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Поэтому важно учитывать возможность развития псевдомембранозного колита у пациентов с диареей во время или после применения антибиотиков. Если диарея длительная или имеет выраженный характер или пациент испытывает спазмы в животе, лечение должно быть немедленно прекращено, и пациент должен быть обследован. В случае развития псевдомембранозного колита необходимо начать соответствующее лечение. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

Во время длительной терапии препаратом Бетаклав® 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 одновременно с непрямыми (для приема внутрь) антикоагулянтами, в редких случаях сообщалось об увеличении протромбинового времени (повышении МНО). При одновременном применении непрямых (для приема внутрь) антикоагулянтов с комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой необходим контроль соответствующих показателей. Для поддержания необходимого эффекта антикоагулянтов для приема внутрь может потребоваться корректировка их дозы.

У пациентов с нарушением функции почек дозу препарата Бетаклав® следует снижать соответственно степени нарушения.

У пациентов со сниженным диурезом очень редко возникает кристаллурия, преимущественно при парентеральной терапии. При применении высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для уменьшения вероятности образования кристаллов амоксициллина (см. раздел «Передозировка»). У пациентов с 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 27.03.2023 № 5786
(Входящий МЗ №4235476)

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

Клавулановая кислота может вызывать неспецифическое связывание иммуноглобулина G и альбумина с мембранами эритроцитов, что приводит к ложноположительным результатам пробы Кумбса.

Сообщалось о положительных результатах исследования с использованием диагностической тест-системы Плателия *Aspergillus* методом иммуноферментного анализа (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 диагностической тест-системы 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 употреблением препарата Бетаклав®.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований о влиянии комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Поскольку препарат может вызывать головокружение, необходимо предупредить пациентов о мерах предосторожности при управлении транспортными средствами или работе с движущимися механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг + 125 мг:

По 6, 7 или 10 таблеток помещают в стрип алюминиевый или в блистер из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 1 или 2 стрипа или блистера (по 6, 7 или 10 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Входящий МЗ №4235476)

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

По 4, 7 или 10 таблеток помещают в стрип алюминиевый или в блистер из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 2 или 3 стрипа или блистера (по 4, 7 или 10 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С (в стрипе).

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (в блистере).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года (в стрипе).

2 года (в блистере).

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Производитель

Микро Лабс Лимитед, 16 Промышленная зона Веерасандра, Антекал Талук, Бангалор, Карнатака, IN-560 100, Индия

Фасовщик (Первичная упаковка)

Микро Лабс Лимитед, 16 Промышленная зона Веерасандра, Антекал Талук, Бангалор, Карнатака, IN-560 100, Индия

Упаковщик (Вторичная (потребительская) упаковка)

Микро Лабс Лимитед, 16 Промышленная зона Веерасандра, Антекал Талук, Бангалор, Карнатака, IN-560 100, Индия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.03.2023 № 5786
(Входящий МЗ №4235476)

Выпускающий контроль качества

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы Тамкович Т. В.