П N012124/01 от 09.02.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амоксиклав®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Амоксиклав®.

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Амоксициллин + [Клавулановая кислота].

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Компоненты	**Количество, мг**	
	500 мг + 125 мг	875 мг + 125 мг
Ядро таблетки:		
Действующие вещества:		
Амоксициллина тригидрат (соответствует амоксициллину)	574,0 (500,0)	1004,4 (875,0)
Калия клавуланат (соответствует клавулановой кислоте)	149,0 (125,0)	148,9 (125,0)
Вспомогательные вещества:		
Кремния диоксид коллоидный безводный	10,0	3,5
Кросповидон	-	250,0
Повидон К25	-	26,3
Магния стеарат	18,0	10,5

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

Натрия крахмала гликолят (тип А)	20,0	-
Тальк	-	14,9
Микрокристаллическая целлюлоза	229,0	194,8
Пленочная оболочка:		
Гипромеллоза	5,0	6,3
Этилцеллюлоза, водная дисперсия	6,0	21,1
Триэтилцитрат	1,0	1,4
Титана диоксид	10,0	11,3
Тальк	8,0	9,9

Описание

Таблетки 500 мг + 125 мг:

от белого до слегка желтоватого цвета, продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «GG N6» на одной стороне.

Таблетки 875 мг + 125 мг:

от белого до почти белого цвета, овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской на обеих сторонах.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

грамотрицательных микроорганизмов. В то же время амоксициллин подвержен разрушению бета-лактамазами, и поэтому спектр активности амоксициллина не распространяется на микроорганизмы, которые продуцируют эти ферменты.

Клавулановая кислота является ингибитором бета-лактамаз, структурно родственным пенициллинам, обладает способностью инактивировать широкий спектр бета-лактамаз, обычно обнаруживаемых у микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспоринам. Клавулановая кислота обладает достаточной эффективностью в отношении плазмидных бета-лактамаз, которые чаще всего обуславливают резистентность бактерий.

Двумя основными механизмами резистентности к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой являются:

1. Инактивация бактериальными бета-лактамазами, которые сами не ингибируются клавулановой кислотой, включая различные аминокислотные последовательности, относящиеся к классам B, C и D по классификации Ambler.

2. Изменения в пенициллин-связывающих белках, уменьшающие степень сродства антибактериального препарата к мишени. Снижение проницаемости наружной мембраны и механизмы эффлюксного насоса могут вызывать или способствовать формированию резистентности, особенно среди грамотрицательных микроорганизмов.

Присутствие клавулановой кислоты в препарате защищает амоксициллин от разрушения ферментами – бета-лактамазами, что позволяет расширить антибактериальный спектр амоксициллина.

Фармакодинамические эффекты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

Ниже приведена классификация микроорганизмов в соответствии с их чувствительностью *in vitro* к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

Бактерии, обычно чувствительные к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

Грамположительные аэробы

Bacillus anthracis

Enterococcus faecalis

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

Streptococcus pyogenes[1,2]

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]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

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 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

Shigella spp.

Грамположительные аэробы

Corynebacterium spp.

Enterococcus faecium

Streptococcus pneumoniae[1,2]

Стрептококки группы *Viridans*

Бактерии, обладающие природной устойчивостью к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Hafnia alvei

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Yersinia enterocolitica

Прочие

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia spp.

Coxiella burnetii

Mycoplasma spp.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

[1] - в отношении 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 Амоксиклав®, амоксициллин и клавулановая кислота, быстро и полностью всасываются при приеме внутрь. Всасывание действующих веществ препарата Амоксиклав® оптимально в случае приема препарата в начале приема пищи.

Фармакокинетика разных доз амоксициллина и клавулановой кислоты была изучена у здоровых добровольцев натощак в двух отдельных клинических исследованиях. Ниже приведены значения фармакокинетических параметров для дозировок комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой 875 мг + 125 мг (1000 мг) и 500 мг + 125 мг.

Средние значения фармакокинетических параметров

Препараты	Доза (мг)	C_{max} (мг/л)	T_{max} (ч)	AUC (мг*ч/л)	$T_{1/2}$ (ч)
Амоксициллин					
амоксициллин с клавулановой кислотой 500 мг + 125 мг	500	6,5	1,5	23,2	1,3
амоксициллин с клавулановой кислотой 875 мг + 125 мг, 2 таблетки	1750	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Клавулановая кислота					
амоксициллин с клавулановой кислотой 500 мг + 125 мг	125	2,8	1,3	7,3	0,8
амоксициллин с клавулановой кислотой 875 мг + 125 мг, 2 таблетки	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 зависимости «концентрация-время».
$T_{1/2}$ - период полувыведения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

При применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой концентрации амоксициллина в сыворотке крови сходны с таковыми при пероральном приеме эквивалентных доз при монотерапии амоксициллином.

Распределение

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

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

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

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

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

Метаболизм

Амоксициллин частично выводится почками в виде неактивной пенициллойной кислоты в количестве, эквивалентном 10-25 % от первоначальной дозы. Клавулановая кислота подвергается интенсивному

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

метаболизму у человека 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, а также в виде диоксида углерода с выдыхаемым воздухом.

Выведение

Как и другие пенициллины, амоксициллин выводится в основном почками, тогда как клавулановая кислота – посредством как почечного, так и внепочечного механизма.

Примерно 60-70 % амоксициллина и около 40-65 % клавулановой кислоты выводится почками в неизмененном виде в первые 6 часов после применения 1 таблетки комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг + 125 мг.

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

Показания к применению

Препарат Амоксиклав® показан 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*[#];

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

- 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*[#]; в этом случае может потребоваться более длительная терапия;
- одонтогенные инфекции, например, периодонтит, одонтогенный верхнечелюстной синусит, тяжелые дентальные абсцессы с распространяющимся целлюлитом;
- другие смешанные инфекции (например, септический аборт, послеродовой сепсис, интраабдоминальный сепсис) в рамках ступенчатой терапии.

[#]отдельные представители указанного рода микроорганизмов продуцируют бета-лактамазу, что делает их нечувствительными к монотерапии амоксициллином.

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

Противопоказания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

- Повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, другим компонентам препарата и пенициллинам;
- 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;
- нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (для дозировки 875 мг + 125 мг);
- детский возраст до 12 лет или масса тела менее 40 кг.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В исследованиях репродуктивной функции у животных пероральное и парентеральное применение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой не вызывало тератогенных 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 Амоксиклав® не рекомендуется применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

Препарат Амоксиклав® можно применять во время грудного вскармливания, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. Амоксициллин и клавулановая кислота выделяются с грудным молоком (отсутствуют данные о влиянии клавулановой кислоты на ребенка, находящегося на грудном вскармливании). За исключением возможности развития сенсибилизации, диареи или кандидоза слизистых оболочек, связанных с проникновением в грудное молоко следовых количеств амоксициллина, никаких других неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, не наблюдалось. В случае возникновения неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, необходимо прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь.

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

Для снижения потенциально возможных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и оптимизации всасывания действующих веществ препарат Амоксиклав® следует принимать в начале приема пищи. Минимальный курс антибактериальной терапии составляет 5 дней. Лечение не должно продолжаться более 14 суток без пересмотра клинической ситуации. При необходимости возможно проведение ступенчатой терапии (вначале внутривенное введение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой с последующим переходом на комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой в лекарственных формах для перорального применения).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

1 таблетка 500 мг + 125 мг каждые 8 ч (3 раза в день) или 1 таблетка 875 мг + 125 мг каждые 12 часов (2 раза в день).

Особые группы пациентов

Дети младше 12 лет с массой тела менее 40 кг

Рекомендуется использовать другие лекарственные формы комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция доз основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина и проводится с учетом значений клиренса креатинина (КК).

КК	**Режим дозирования препарата Амоксиклав®**
> 30 мл/мин	Коррекции режима дозирования не требуется.
10-30 мл/мин	1 таблетка 500 мг + 125 мг при среднем и тяжелом течении инфекции 2 раза/сут
< 10 мл/мин	1 таблетка 500 мг + 125 мг при среднем и тяжелом течении инфекции 1 раз/сут
Гемодиализ	1 таблетка 500 мг + 125 мг в один прием каждые 24 ч. Во время сеанса диализа дополнительно 1 доза (одна таблетка) и еще одна 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 коррекция режима дозирования не требуется.

В большинстве случаев по возможности следует отдавать предпочтение парентеральной терапии.

Пациенты с нарушением функции печени

Прием препарата Амоксиклав® следует осуществлять с осторожностью. Необходимо проводить регулярный контроль функции печени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

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 (≥ 1/1 000 и < 1/100), редко (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000, включая отдельные случаи), частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой и пострегистрационного наблюдения.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Инфекционные и паразитарные заболевания

часто: кандидоз кожи и слизистых оболочек;

частота неизвестна: избыточный рост нечувствительных микроорганизмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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

очень редко: обратимый агранулоцитоз и обратимая гемолитическая анемия, удлинение 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;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Взрослые:

очень часто: диарея;

часто: тошнота, рвота.

Дети:

часто: диарея, тошнота, рвота.

Все группы пациентов:

тошнота наиболее часто была связана с использованием высоких доз препарата. Если после начала приема препарата наблюдаются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, они могут быть устранены, если принимать препарат Амоксиклав® в начале приема пищи.

нечасто: нарушение пищеварения;

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

нечасто: умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

нечасто: сыпь, зуд, крапивница.

редко: многоформная эритема.

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

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

очень редко: интерстициальный нефрит, кристаллурия, гематурия.

Передозировка

Симптомы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

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

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

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

Лечение

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение препарата Амоксиклав® и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает почечную канальцевую секрецию амоксициллина, поэтому одновременное применение препарата Амоксиклав® 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. Отсутствуют данные об одновременном применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой и аллопуринола.

Пенициллины способны замедлять выведение из организма метотрексата за счет ингибирования его почечной канальцевой секреции, поэтому

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

одновременное применение препарата Амоксиклав® и метотрексата может увеличить токсичность метотрексата.

Как и другие антибактериальные препараты, препарат Амоксиклав® может оказывать влияние на кишечную микрофлору, приводя к снижению всасывания эстрогенов из желудочно-кишечного тракта и снижению эффективности комбинированных пероральных контрацептивов.

В литературе описаны редкие случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости одновременного применения пероральных антикоагулянтов и препарата Амоксиклав® следует тщательно контролировать протромбиновое время или МНО в начале применения и при отмене препарата Амоксиклав®. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

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

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Амоксиклав® необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины, другие бета-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

лактамные препараты или другие вещества, вызывающие аллергическую реакцию у пациента.

Сообщалось о развитии серьезных и в некоторых случаях летальных реакций гиперчувствительности (включая анафилактоидные и тяжелые кожные нежелательные реакции) на пенициллины. Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллины и у лиц с атопией. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение препаратом Амоксиклав® 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 Амоксиклав® не следует применять, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызывать кореподобную сыпь, что затрудняет диагностику заболевания.

Возникновение генерализованной эритемы с лихорадкой, сопровождающейся пустулами, в начале лечения может быть симптомом острого

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

генерализованного экзантематозного пустулеза. Данная реакция требует прекращения лечения препаратом Амоксиклав® и является противопоказанием для его применения в дальнейшем при любых ситуациях.

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

Длительное лечение препаратом Амоксиклав® может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

Описаны случаи возникновения псевдомембранозного колита при приеме антибиотиков, степень тяжести которого может варьировать от легкой до угрожающей жизни. Поэтому важно учитывать возможность развития псевдомембранозного колита у пациентов с диареей во время или после применения антибиотиков. Если диарея длительная или имеет выраженный характер, или пациент испытывает спазмы в животе, лечение должно быть немедленно прекращено, 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 Амоксиклав® 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

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 нарушением функции почек дозу амоксициллина с клавулановой кислотой следует снижать соответственно степени нарушения.

У пациентов со сниженным диурезом очень редко возникает кристаллурия, преимущественно при парентеральной терапии. При применении высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для уменьшения вероятности образования кристаллов амоксициллина (см. раздел «Передозировка»). У пациентов с катетеризированным мочевым пузырем необходимо регулярно проверять проходимость катетера, поскольку согласно полученным данным амоксициллин оседает в катетерах мочевого пузыря преимущественно при внутривенном введении высоких доз.

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

Клавулановая кислота может вызывать неспецифическое связывание иммуноглобулинов класса С 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

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.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата Амоксиклав®.

Злоупотребление и лекарственная зависимость

Не наблюдалось лекарственной зависимости, привыкания и реакций эйфории, связанных с применением препарата Амоксиклав®.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При развитии нежелательных реакций со стороны нервной системы (например, головокружение, судороги) следует воздержаться от управления автомобилем и занятий другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг + 125 мг, 875 мг + 125 мг.

Первичная упаковка

Дозировка 500 мг + 125 мг:

5, 6, 7 или 8 таблеток в блистер из Ал/Ал.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

Дозировка 875 мг + 125 мг:

5, 6, 7 или 8 таблеток в блистер из Ал/Ал.

Вторичная упаковка:

Дозировка 500 мг + 125 мг:

2, 3 или 4 блистера по 5 таблеток в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению; 2 или 5 блистеров по 6 таблеток в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению; 2 или 3 блистера по 7 таблеток в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению; 2 или 10 блистеров по 8 таблеток в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Дозировка 875 мг + 125 мг:

2, 3 или 4 блистера по 5 таблеток в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению; 2 или 5 блистеров по 6 таблеток в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению; 2, 3 или 10 блистеров по 7 таблеток в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению; 2 или 10 блистеров по 8 таблеток в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Примечание: с целью контроля первого вскрытия с двух сторон картонной пачки допускается наличие прозрачных наклеек.

Условия хранения

В оригинальной упаковке (блистер в пачке) при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.02.2023 № 2326
(Входящий МЗ №4216966)

Держатель регистрационного удостоверения

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения;

Производитель

Сандоз ГмбХ, Биохемиштрассе 10, 6250 Кундль, Австрия.

Организация, принимающая претензии потребителей

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

телефон: (495) 660 75 09; факс: (495) 660 75 10.

Руководитель группы регистрации
новых продуктов
АО «Сандоз»

Бобрышева Е.С.