ЛП-001474 от 20.09.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПАНКЛАВ 2Х

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Панклав 2Х

Международное непатентованное или группировочное наименование: Амоксициллин + [Клавулановая кислота].

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав на одну таблетку:

Действующие вещества: амоксициллин (в форме амоксициллина тригидрата) – 875,00 мг, клавулановая кислота (в форме смеси калия клавуланата и целлюлозы микрокристаллической (1:1)) – 125,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, бутилгидроксианизол; *вспомогательные вещества (оболочка)*: гипромеллоза, титана диоксид (Е171), пропиленгликоль, тальк.

Описание

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, с риской с одной стороны. На поперечном разрезе ядро от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

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

Код АТХ: J01CR02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Амоксициллин - полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, обладающий активностью против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В то же время амоксициллин подвержен разрушению бета-лактамазами, и поэтому спектр

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

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 Панклав 2Х защищает амоксициллин от разрушения ферментами – бета-лактамазами, что позволяет расширить антибактериальный спектр амоксициллина.

Фармакодинамические эффекты

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

Бактерии, обычно чувствительные к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой

Грамположительные аэробы: *Bacillus anthracis, Enterococcus faecalis, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides, 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 cholera.*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

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, 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: *Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia spp., Coxiella burnetii, Mycoplasma spp.*

[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

Амоксициллин и клавулановая кислота полностью диссоциируют в водном растворе при физиологическом значении pH. Оба действующих вещества препарата Панклав 2Х, амоксициллин и клавулановая кислота, быстро и полностью всасываются при приеме внутрь. Всасывание действующих веществ препарата Панклав 2Х оптимально в случае приема препарата в начале приема пищи. После приема внутрь биодоступность амоксициллина и клавулановой кислоты составляет около 70 %. Профили концентрации в плазме крови для обоих компонентов сходны, и время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) в каждом случае составляет около 1 часа.

Ниже приведены значения фармакокинетических параметров амоксициллина и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

клавулановой кислоты, полученные в двух отдельных клинических исследованиях, в которых здоровые добровольцы натощак принимали 2 таблетки амоксициллина с клавулановой кислотой, 875 мг + 125 мг (1000 мг).

Средние значения фармакокинетических параметров

Препарат	Доза (мг)	C_{max} (мкг/мл)	T_{max} (ч)	AUC (мкг×ч/мл)	$T_{½}$ (ч)
Амоксициллин					
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
Клавулановая кислота					
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 сыворотке крови.

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

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

T½ - период полувыведения.

При применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой концентрация амоксициллина в сыворотке крови сходна с таковой при пероральном приеме эквивалентных доз при монотерапии амоксициллином.

Распределение

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

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 метаболизму у человека 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 желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), 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 механизмов. Средний период полувыведения комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты составляет около 1 часа, средний общий клиренс составляет приблизительно 25 л/ч у здоровых субъектов.

Примерно 60-70 % амоксициллина и около 40-65 % клавулановой кислоты выводится почками в неизмененном виде в первые 6 часов после применения 1 таблетки, покрытой пленочной оболочкой, амоксициллина с клавулановой кислотой, 250 мг + 125 мг или 500 мг + 125 мг.

Различные исследования показали, что выведение с мочой составляет 50–85 % для амоксициллина и 27–60 % для клавулановой кислоты в течение 24 часов. В случае клавулановой кислоты наибольшее количество препарата выводится в течение 2 часов после приема комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

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

Возраст

Период полувыведения амоксициллина аналогичен для детей в возрасте от 3 месяцев до 2 лет, детей старшего возраста и взрослых. Для детей самого младшего возраста (включая новорожденных, родившихся преждевременно) в первую неделю жизни частота применения препарата не должна превышать двух раз в сутки из-за незрелости почечного пути выведения.

Поскольку у пациентов пожилого возраста существует более высокая вероятность нарушения функции почек, следует соблюдать осторожность при выборе дозы, может

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

потребоваться контроль функции почек.

Пол

После приема внутрь комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой здоровыми мужчинами и женщинами пол не оказывал значимого влияния на фармакокинетику амоксициллина или клавулановой кислоты.

Пациенты с нарушением функции почек

Общий сывороточный клиренс комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой снижается пропорционально снижению функции почек. Снижение клиренса лекарственного препарата более выражено для амоксициллина, чем для клавулановой кислоты, поскольку более высокая доля амоксициллина выделяется почками. Поэтому при нарушении функции почек выбранные дозы должны препятствовать чрезмерному накоплению амоксициллина при сохранении адекватных уровней клавулановой кислоты (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени препарат применяют с осторожностью и регулярно контролируют функцию печени.

Показания к применению

Препарат Панклав 2Х 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*[#].
- 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

- Одонтогенные инфекции, например, периодонтит, одонтогенный верхнечелюстной синусит, тяжелые дентальные абсцессы с распространяющимся целлюлитом.
- Другие смешанные инфекции (например, септический аборт, послеродовой сепсис, интраабдоминальный сепсис) в рамках ступенчатой терапии.

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

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, пенициллинам в анамнезе или к другим компонентам препарата;
- 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 менее 30 мл/мин).

С осторожностью

Препарат 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

Препарат Панклав 2Х 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 Панклав 2Х 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

Для приема внутрь.

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

Для снижения потенциально возможных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и оптимизации всасывания действующих веществ, препарат Панклав 2Х следует принимать в начале приема пищи.

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

Минимальный курс антибактериальной терапии составляет 5 дней.

При необходимости возможно проведение ступенчатой терапии (вначале внутривенное введение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой с последующим переходом на комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой в лекарственных формах для перорального применения).

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

По 1 таблетке 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 амоксициллина с клавулановой кислотой.

Пациенты пожилого возраста

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

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

Таблетки 875 мг + 125 мг следует применять только у пациентов с клиренсом креатинина более 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

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 (≥1/1 000 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 препарата 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 (см. раздел «Особые указания»), синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит (см. также «*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*»).

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головокружение, головная боль.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

Очень редко: обратимая гиперактивность, асептический менингит, судороги (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 сердца

Очень редко: синдром Коуниса (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Взрослые

Очень часто: диарея.

Часто: тошнота, рвота.

Дети

Часто: диарея, тошнота, рвота.

Все группы пациентов

Нечасто: нарушение пищеварения.

Очень редко: антибиотикоассоциированный колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит), синдром лекарственного энтероколита (см. раздел «Особые указания»), 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 ее клиническая значимость неизвестна.

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

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) (см. раздел «Особые указания»), лекарственная реакция с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) (см. также «*Нарушения со стороны иммунной системы*»), IgA-зависимый линейный дерматоз.

В случае возникновения кожных аллергических реакций лечение препаратом Панклав 2Х необходимо прекратить.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: интерстициальный нефрит, кристаллурия (включая острую почечную недостаточность) (см. раздел «Передозировка»), гематурия.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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 Панклав 2Х в начале приема пищи.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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.

Передозировка

Симптомы

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

Наблюдалась амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводившая к развитию почечной недостаточности (см. раздел «Побочное действие»).

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

Сообщалось об осаждении амоксициллина в катетерах мочевого пузыря преимущественно при внутривенном введении высоких доз. Необходимо регулярно проверять проходимость катетера (см. раздел «Особые указания»).

Лечение

При возникновении симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта применяют симптоматическую терапию, уделяя особое внимание нормализации водно-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

электролитного баланса. Амоксициллин и клавулановая кислота могут быть удалены из кровотока путем гемодиализа.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение препарата Панклав 2Х и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает почечную канальцевую секрецию амоксициллина, поэтому одновременное применение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой 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 одновременное применение комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой и метотрексата может увеличить токсичность метотрексата.

Как и другие антибактериальные препараты, комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой 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 Панклав 2Х, следует тщательно контролировать протромбиновое время или МНО в начале применения и при отмене препарата Панклав 2Х. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания»).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

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 Панклав 2Х.

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Панклав 2Х необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины, другие бета-лактамные препараты или другие вещества, вызывающие аллергическую реакцию у пациента.

Сообщалось о развитии серьезных и в некоторых случаях тяжелых, угрожающих жизни 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 применение препарата Панклав 2Х (см. раздел «Побочное действие»). Сообщалось о синдроме лекарственного энтероколита преимущественно у детей, принимающих комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой (см. раздел «Побочное действие»). Синдром лекарственного энтероколита – это аллергическая реакция, основным симптомом которой является повторяющаяся рвота (через 1–4 ч после приема препарата) при отсутствии аллергических кожных или респираторных симптомов. Дополнительные симптомы могут включать боль в животе, выраженную сонливость, диарею, гипотензию или лейкоцитоз с нейтрофилией. В тяжелых случаях синдром лекарственного энтероколита может прогрессировать до шока. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение препаратом Панклав 2Х 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

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 Панклав 2Х применять не следует, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызывать кореподобную кожную сыпь, что затрудняет диагностику заболевания.

Возникновение генерализованной эритемы с лихорадкой, сопровождающейся пустулами, в начале лечения может быть симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза (ОГЭП) (см. раздел «Побочное действие»). Данная реакция требует прекращения лечения препаратом Панклав 2Х 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 Панклав 2Х 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 Панклав 2Х 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. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

У пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой совместно с непрямыми (пероральными) антикоагулянтами, в редких случаях сообщалось об увеличении протромбинового времени (повышении МНО). При совместном назначении непрямых (пероральных) антикоагулянтов с комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой необходим контроль соответствующих показателей. Для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

поддержания необходимого эффекта пероральных антикоагулянтов может потребоваться коррекция их дозы (см. разделы «Побочное действие» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

У пациентов с нарушением функции почек дозу амоксициллина с клавулановой кислотой следует снижать соответственно степени нарушения (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

Прием комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой внутрь приводит к высокому содержанию амоксициллина в моче, что может приводить к ложноположительным результатам при определении глюкозы в моче (например, проба Бенедикта, проба Фелинга). В этом случае рекомендуется применять глюкозооксидантный метод определения концентрации глюкозы в моче.

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

Сообщалось о положительных результатах исследования с использованием диагностического набора Плателия *Aspergillus* ИФА (Bio-Rad Laboratories) у пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, у которых впоследствии не было обнаружено инфекции, вызванной *Aspergillus.* Сообщалось о перекрестных реакциях с полисахаридами и полифуранами, не характерными для рода *Aspergillus,* при проведении исследования с использованием диагностического набора Плателия *Aspergillus* ИФА (Bio-Rad Laboratories). Поэтому положительные результаты теста у пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, следует интерпретировать с осторожностью и подтверждать другими методами диагностики.

Злоупотребление и лекарственная зависимость

Не наблюдалось лекарственной зависимости, привыкания и реакций эйфории, связанных с применением комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

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 нежелательные реакции (в том числе аллергические реакции, головокружение, судороги), которые могут повлиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами (см. раздел «Побочное действие»), необходимо предупредить пациентов о мерах предосторожности при управлении транспортными средствами или работе с движущимися механизмами.

Форма выпуска

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

По 14 таблеток в банку из коричневого стекла (тип III), укупоренную пластиковой крышкой с силикагелем и контролем первого вскрытия. 1 банку вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25°С в потребительской упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/фасовщик/упаковщик

Хемофарм А.Д. Вршац, производственная площадка Дубовац, Сербия

26224, п. Дубовац, ул. Царя Лазара бб

Держатель регистрационного удостоверения/выпускающий контроль качества

Хемофарм А.Д., Сербия

26300, г. Вршац, Београдский путь бб

Тел.: 13/803100, факс: 13/803424

Организация, принимающая претензии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.09.2024 № 19928
(Входящий МЗ №4275038)

АО «Нижфарм», Россия

603105, г. Нижний Новгород,

ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88

E-mail: med@stada.ru