

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

## ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Амоксициллин + Клавулановая кислота****Регистрационный номер**

ЛП-001372

**Торговое наименование**

Амоксициллин + Клавулановая кислота

**Международное непатентованное или группировочное наименование**

Амоксициллин + [Клавулановая кислота]

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*действующие вещества:* амоксициллин 250,00 мг / 500,00 мг / 875,00 мг (в виде амоксициллина тригидрата 286,70 мг / 573,40 мг / 1003,44 мг), клавулановая кислота 125,00 мг (в виде клавуланата калия 277,77 мг);

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 80,58 мг / 118,83 мг / 110,74 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 6,65 мг / 10,00 мг / 14,35 мг, кремния диоксид коллоидный 6,65 мг / 10,00 мг / 14,35 мг, магния стеарат 6,65 мг / 10,00 мг / 14,35 мг; *пленочная оболочка* – опадрай белый 06B58855 (гипромеллоза-5сР 14,62 мг / 21,49 мг / 30,96 мг, гипромеллоза-15сР 1,36 мг / 1,99 мг / 2,88 мг, макрогол-400 2,19 мг / 3,21 мг / 4,62 мг, титана диоксид 6,12 мг / 8,99 мг / 12,96 мг).

**Описание**

*Дозировка 250 мг + 125 мг:* овальные таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «А» на одной стороне и «63» на другой стороне.

*Дозировка 500 мг + 125 мг:* овальные таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «А» на одной стороне и «64» на другой стороне.

*Дозировка 875 мг + 125 мг:* капсуловидные таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «А» на одной стороне и риской между гравировкой «6» и «5» на другой стороне.

**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, которые продуцируют этот фермент.

Клавулановая кислота - ингибитор бета-лактамаз, структурно родственная пенициллинам, обладает способностью инактивировать широкий спектр бета-лактамаз, обнаруженных у микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспорином. Клавулановая кислота обладает достаточной эффективностью в отношении плазмидных бета-лактамаз, которые чаще всего обуславливают резистентность бактерий, и не эффективна в отношении хромосомных бета-лактамаз I типа, которые не ингибируются клавулановой кислотой.

Присутствие клавулановой кислоты в препарате «Амоксициллин + Клавулановая кислота» защищает амоксициллин от разрушения ферментами - бета-лактамазами, что позволяет расширить антибактериальный спектр амоксициллина.

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

***Бактерии, обычно чувствительные к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой***

**Грамположительные аэробы**

*Bacillus anthracis*

*Enterococcus faecalis*

*Listeria monocytogenes*

*Nocardia asteroides*

*Streptococcus pyogenes*<sup>1,2</sup>

*Streptococcus agalactiae*<sup>1,2</sup>

*Streptococcus spp.* (другие бета-гемолитические стрептококки)<sup>1,2</sup>

*Staphylococcus aureus* (чувствительный к метициллину)<sup>1</sup>

*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<sup>1</sup>*

*Helicobacter pylori*

*Moraxella catanhalis<sup>1</sup>*

*Neisseria gonorrhoea*

*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 вероятно приобретенная резистентность к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой**

**Грамотрицательные аэробы**

*Escherichia coli<sup>1</sup>*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae<sup>1</sup>*

*Klebsiella spp.*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Proteus spp.*

*Salmonella spp.*

*Shigella spp.*

**Грамположительные аэробы**

*Corynebactaium spp.*

*Enterococcus faecium*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1,2</sup>

*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.*

<sup>1</sup> – для данных бактерий клиническая эффективность комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой была продемонстрирована в клинических исследованиях.

<sup>2</sup> - 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 «Амоксициллин + Клавулановая кислота», амоксициллин и клавулановая кислота, быстро и полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после перорального приема. Абсорбция действующих веществ препарата «Амоксициллин + Клавулановая кислота» оптимальна в случае приема препарата в начале приема пищи.

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

- 1 таблетку препарата, содержащего комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, 250 мг + 125 мг (375 мг); 2 таблетки препарата, содержащего комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, 250 мг+ 125 мг (375 мг); 1 таблетку препарата, содержащего комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, 500 мг+ 125 мг (625 мг);
- 500 мг амоксициллина;
- 125 мг клавулановой кислоты;
- 2 таблетки препарата, содержащего комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, 875 мг+ 125 мг (1000 мг).

Основные фармакокинетические параметры

Препараты	Доза (мг)	C <sub>max</sub> (мг/л)	T <sub>max</sub> (ч)	AUC (мг * ч/л)	T <sub>1/2</sub> (ч)
<i>Амоксициллин</i>					
Амоксициллин + Клавулановая кислота, 250 мг+ 125 мг	250	3,7	1,1	10,9	1,0
Амоксициллин + Клавулановая кислота, 250 мг+ 125 мг, 2 таблетки	500	5,8	1,5	20,9	1,3
Амоксициллин + Клавулановая кислота, 500 мг+ 125 мг	500	6,5	1,5	23,2	1,3
Амоксициллин, 500 мг	500	6,5	1,3	19,5	1,1
Амоксициллин + Клавулановая кислота, 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
<i>Клавулановая кислота</i>					
Амоксициллин + Клавулановая кислота, 250 мг+ 125 мг	125	2,2	1,2	6,2	1,2
Амоксициллин + Клавулановая кислота, 250 мг+ 125 мг, 2 таблетки	250	4,1	1,3	11,8	1,0
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, 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.

При применении препарата, содержащего комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, концентрации амоксициллина в плазме сходны с таковыми при пероральном приеме эквивалентных доз амоксициллина.

#### *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).

Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой 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 комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой 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 сенсibilизации, диареи и кандидоза слизистой оболочки полости рта, неизвестно никаких других негативных влияний амоксициллина и клавулановой кислоты на здоровье детей, вскармливаемых грудным молоком.

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

#### *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 неизменном виде в первые 6 часов после назначения 1 таблетки препарата в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг + 125 мг или 500 мг + 125 мг.

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

#### **Показания к применению**

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота 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.



- 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**

- гиперчувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, другим компонентам 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;
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин) (для дозировки 875 мг+ 125 мг).

### **С осторожностью**

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота 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 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 Амоксициллин + Клавулановая кислота не рекомендуется применять во время



беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

#### ***Период грудного вскармливания***

Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота 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 сенсбилизации, 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.

Минимальный курс антибактериальной терапии составляет 5 дней. Лечение не должно продолжаться более 14 дней без пересмотра клинической ситуации.

Для оптимальной абсорбции и уменьшения возможных побочных эффектов со стороны пищеварительной системы препарат рекомендуется принимать в начале еды. 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. Необходимо помнить, что 2 таблетки препарата «Амоксициллин + Клавулановая кислота» по 250 мг + 125 мг не эквивалентны одной таблетке препарата «Амоксициллин + Клавулановая кислота» 500 мг + 125 мг.

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

По 1 таблетке 250 мг + 125 мг 3 раза в сутки при инфекциях легкой и средней степени тяжести. При инфекциях тяжелой степени (включающих хронические и рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, хронические и рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей) не рекомендована дозировка 250 мг + 125 мг.

По 1 таблетке 500 мг + 125 мг 3 раза в сутки или по 1 таблетке 875 мг + 125 мг 2 раза в сутки при инфекциях средней и тяжелой степени тяжести.

#### ***Особые группы пациентов***

*Дети младше 12 лет или с массой тела менее 40 кг*

Рекомендуется использовать другие лекарственные формы препарата «Амоксициллин + Клавулановая кислота».

*Пациенты пожилого возраста*

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

*Пациенты с нарушением функции почек*

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

<b>Клиренс креатинина</b>	<b>Режим дозирования препарата «Амоксициллин + Клавулановая кислота»</b>
> 30 мл/мин	Коррекция режима дозирования не требуется
10–30 мл/мин	1 таблетка 250 мг + 125 мг (при легком и среднетяжелом течении инфекции) 2 раза в сутки 1 таблетка 500 мг + 125 мг (при среднем и тяжелом течении инфекции) 2 раза в сутки
< 10 мл/мин	1 таблетка 250 мг + 125 мг (при легком и среднетяжелом течении инфекции) один раз в сутки 1 таблетка 500 мг + 125 мг (при среднем и тяжелом течении инфекции) один раз в сутки

Таблетки 875 мг + 125 мг следует применять только у пациентов с клиренсом креатинина более 30 мл/мин, при этом коррекции режима дозирования не требуется. В большинстве случаев, по возможности, следует отдавать предпочтение парентеральной терапии.

*Пациенты, находящиеся на гемодиализе*

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина:

- 2 таблетки 250 мг + 125 мг в один прием каждые 24 ч.
- 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).

*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 ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  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) и 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: головокружения, головная боль.

Очень редко: обратимая гиперактивность, судороги. Судороги могут наблюдаться у пациентов с нарушением 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 использованием высоких доз препарата.



Если после начала приема препарата наблюдаются нежелательные реакции со стороны ЖКТ, они могут быть устранены, если принимать препарат «Амоксициллин + Клавулановая кислота» в начале приема пищи.

Нечасто: нарушение пищеварения.

Очень редко: антибиотико-ассоциированный колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит) (см. раздел «Особые указания»), черный «волосатый» язык, гастрит, стоматит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Нечасто: умеренное повышение аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы (АСТ и/или АЛТ).

Данное явление наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамами антибиотиками, однако клиническая значимость его неизвестна.

Очень редко: гепатит и холестатическая желтуха. Данные реакции наблюдаются у пациентов, получающих терапию антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспоридами.

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, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

В случае возникновения кожных аллергических реакций лечение препаратом «Амоксициллин + Клавулановая кислота» 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 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 нарушениями 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 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 «Амоксициллин + Клавулановая кислота» и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает канальцевую секрецию амоксициллина, и поэтому одновременное применение препарата «Амоксициллин + Клавулановая кислота» и пробенецида может приводить к повышению и персистенции в крови концентрации амоксициллина, но не клавулановой кислоты.

Одновременное использование аллопуринола и амоксициллина может повышать риск возникновения кожных аллергических реакций. Отсутствуют данные об одновременном применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой и аллопуринола.

Пенициллины способны замедлять выведение из организма метотрексата за счет ингибирования его канальцевой секреции, поэтому одновременное применение препарата «Амоксициллин + Клавулановая» кислота и метотрексата может увеличить токсичность метотрексата.

Как и другие антибактериальные препараты, препарат «Амоксициллин + Клавулановая кислота» может оказывать влияние на кишечную микрофлору, приводя к снижению всасывания эстрогенов из ЖКТ и снижению эффективности комбинированных пероральных контрацептивов.



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

*У пациентов, получавших микофенолата мофетил, после начала применения комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой наблюдалось снижение концентрации активного метаболита - микофеноловой кислоты до приема очередной дозы препарата приблизительно на 50%. Изменения данной концентрации не могут точно отражать общие изменения экспозиции микофеноловой кислоты. Коррекция дозы микофенолата мофетила обычно не требуется при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата. Тем не менее тщательный клинический мониторинг следует проводить во время одновременной терапии с комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой и вскоре после лечения препаратом «Амоксициллин + Клавулановая кислота».*

#### **Особые указания**

Перед началом лечения препаратом «Амоксициллин + Клавулановая кислота» 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 «Амоксициллин + Клавулановая кислота» 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-лактамам, 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*.

Пациенты с инфекционным мононуклеозом и лимфолейкозом при терапии амоксициллином особенно предрасположены к образованию сыпи.

В случае подозрения на инфекционный мононуклеоз амоксициллин 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 острого генерализованного экзантематозного пустулеза. Данная реакция требует прекращения лечения препаратом «Амоксициллин + Клавулановая кислота» 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 «Амоксициллин + Клавулановая кислота» 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 «Амоксициллин + Клавулановая кислота» рекомендуется периодически оценивать функцию почек, печени и кроветворения. Судороги могут возникнуть у пациентов с нарушением функции почек или у пациентов, получающих высокие дозы препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой следует применять с осторожностью у пациентов с признаками нарушения функции печени (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой совместно с непрямыми (пероральными) антикоагулянтами, в редких случаях сообщалось об увеличении протромбинового времени (повышении МНО). При совместном назначении

непрямых (пероральных) антикоагулянтов с комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой необходим контроль соответствующих показателей. Для поддержания необходимого эффекта пероральных антикоагулянтов может потребоваться коррекция их дозы.

У пациентов с нарушением функции почек дозу препарата «Амоксициллин + Клавулановая кислота» 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 «Амоксициллин + Клавулановая кислота» 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 глюкозоксидазный метод определения концентрации глюкозы в моче.

Клавулановая кислота может вызвать неспецифическое связывание иммуноглобулина 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 употреблением препарата «Амоксициллин + Клавулановая кислота».



**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, 250 мг + 125 мг, 500 мг + 125 мг, 875 мг + 125 мг.

По 7 таблеток в блистере из трехслойной (полиамид/ алюминий/ поливинилхлорид) пленки и алюминиевой фольги.

По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения**

Ауробиндо Фарма Лимитед

Участок № 2, Майтревихар, Амирпет, Хайдерабад – 500 038, Телангана, Индия.

**Производитель**

Ауробиндо Фарма Лимитед

Подразделение XII, участок № 314, Бачупалли, Бачупалли Мандал, округ Медчал-Малкаджгири, штат Телангана, Индия.

**Организация, принимающая претензии потребителей**

АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"

105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д. 6, стр. 2, этаж 9, офис 923.

Тел.: 8-800-777-86-04

Адрес электронной почты: [adversereaction@drugsafety.ru](mailto:adversereaction@drugsafety.ru)

Старший менеджер по регистрации



Морозова О.Н.