

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
Амоксиклав®/Amoksiklav®



ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

АМОКСИКЛАВ®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг/125 мг

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Амоксициллин с ингибитором бета-лактамаз/ Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ОПИСАНИЕ

Белые или почти белые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СОСТАВ

Действующие вещества: амоксициллин и клавулановая кислота.

Каждая таблетка содержит 500 мг амоксициллина в форме тригидрата и 125 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли – соотношение 4:1.

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, кросповидон, кроскармеллоза натрия, стеарат магния, микрокристаллическая целлюлоза.

Оболочка таблетки: гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, полисорбат, триэтилцитрат, диоксид титана, тальк.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антибактериальные средства для системного применения; комбинации пенициллинов, включая ингибиторы бета-лактамаз. Код АТХ: J01CR02.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Амоксициллин является полусинтетическим пенициллином, бета-лактамным антибиотиком, который ингибирует один или более фермент (часто называемый пенициллин-связывающим белком) в процессе биосинтеза пептидогликана – интегрального компонента клеточной стенки бактерий. Ингибирование синтеза пептидогликана приводит к потере прочности клеточной стенки, что обычно обуславливает лизис и гибель клеток.

Амоксициллин разрушается под действием бета-лактамаз, производимых резистентными бактериями, поэтому он неактивен в отношении микроорганизмов, вырабатывающих данные ферменты.

Клавулановая кислота является бета-лактамом, структурно схожим с пенициллинами. Она подавляет некоторые бета-лактамазы и, тем самым, предотвращает инактивацию амоксициллина. Сама по себе клавулановая кислота не оказывает клинически полезного антибактериального эффекта.

Время поддержания концентрации выше минимальной подавляющей ($T > МПК$) признано основной детерминантой эффективности амоксициллина.

Механизмы резистентности

Существуют два основных механизма резистентности бактерий к амоксициллину/клавулановой кислоте:

- инактивация бактериальными бета-лактамазами, нечувствительными к ингибирующему действию клавулановой кислоты, включая бета-лактамазы классов В, С и D;

- изменение пенициллинсвязывающих белков, в результате которого снижается сродство антибактериальных препаратов к целевым структурам.

Непроницаемость бактерий или механизмы активного транспорта препарата из клетки бактерии могут стать непосредственной причиной резистентности или способствовать ее возникновению, особенно у грамотрицательных бактерий.

Пределы чувствительности

Минимальные подавляющие концентрации для амоксициллина/клавулановой кислоты соответствуют пределам чувствительности, установленным Европейским комитетом по оценке антибиотикочувствительности (EUCAST версия 9.0, 2019, www.eucast.org)

Микроорганизм	Пределы чувствительности (мкг/мл)	
	Чувствительность	Резистентность
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1, BЭ}	≤ 2 ¹	> 2 ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1 ¹	> 1 ¹
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{2,3}	См. примечание ^{2,3}	См. примечание ^{2,3}
Коагулазонегативный стафилококк ^{2,3}	См. примечание ^{2,3}	См. примечание ^{2,3}
<i>Enterococcus</i> ^{1,8,9}	≤ 4 ¹	> 8 ¹
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁴	См. примечание ¹⁰	См. примечание ¹⁰
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{1,5,11}	≤ 0,5	> 1
Enterobacterales	≤ 8 ^{1,6}	> 8 ¹
-только для лечения неосложненных ИМП	≤ 32 ^{1,6}	> 32 ¹
Грамотрицательные анаэробы	≤ 4 ¹	> 8 ¹
Грамположительные анаэробы	≤ 4 ¹	> 8 ¹
Невидоспецифичные пограничные значения	≤ 2 ¹	> 8 ¹

¹ Для определения чувствительности используется фиксированная концентрация клавулановой кислоты – 2 мг/л.

² Большинство стафилококков продуцируют пеницилиназу. Такие изоляты резистентны к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Стафилококки, чувствительные к бензилпенициллину и цефокситину, оцениваются как чувствительные к перечисленным выше препаратам. Однако, эффективность пероральных форм, особенно феноксиметилпенициллина, сомнительна. Изоляты, резистентные к бензилпенициллину, но чувствительные к цефокситину, являются чувствительными к ингибиторозащищенным бета-лактамам, изоксазолилпенициллинам (оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин и флуклоксациллин), нафциллину и многим цефалоспорином. Изоляты, резистентные к цефокситину, являются резистентными ко всем бета-лактамам, кроме цефтаролина и цефтобипрола.

³ Чувствительные к ампициллину изоляты *S. saprophyticus* не имеют *tesA*-гена и являются чувствительными к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (и их комбинациям с ингибиторами бета-лактамаз).

⁴ Стрептококки групп А, В, С и G не продуцируют бета-лактамазы. Назначение ингибиторозащищенных бета-лактамов не имеет клинических преимуществ.

⁵ Для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам следует использовать скрининг с диском с оксациллином 1 мкг. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥20 мм) изоляты оцениваются как чувствительные ко всем бета-лактамам препаратам, для которых в руководстве EUCAST Clinical Breakpoint Tables v.9.0 приведены пограничные значения (и/или примечания), без дальнейшего тестирования. При положительном результате скрининга (зона подавления роста <20 мм) – см. правила интерпретации в дополнительной таблице внизу листа *Streptococcus pneumoniae* в excel-файле EUCAST Clinical Breakpoint Tables v.9.0 from 2019-01-01.

⁶ Изоляты Enterobacterales дикого типа оцениваются как чувствительные к аминопенициллинам. В некоторых странах действуют рекомендации оценивать изоляты дикого типа *E. coli* и *P. mirabilis* как "Чувствительные при умеренной экспозиции". В этом случае следует использовать следующие пограничные значения: МПК Чувствительные ≤0,5.

⁷ Для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам следует использовать скрининг с диском с бензилпенициллином 1 ЕД. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥ 12 мм) изоляты оцениваются как чувствительные ко всем бета-лактамным препаратам, для которых в руководстве EUCAST Clinical Breakpoint Tables v.9.0 приведены пограничные значения (и/или примечания), без дальнейшего тестирования. При положительном результате скрининга (зона подавления роста < 12 мм) – см. правила интерпретации в дополнительной таблице внизу листа *Haemophilus influenzae* в excel-файле EUCAST Clinical Breakpoint Tables v.9.0.

⁸ Чувствительность к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину и их комбинациям с ингибиторами бета-лактамаз определяется на основании чувствительности к ампициллину.

⁹ Изоляты *E. faecium*, резистентные к пенициллину, оцениваются резистентными ко всем другим бета-лактамными антибиотикам, включая карбапенемы

¹⁰ Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к пенициллинам оценивается на основании их чувствительности к бензилпенициллину, за исключением чувствительности к феноксиметилпенициллину и изоксазилпенициллину у стрептококков группы В.

¹¹ Погораничные значения пенициллинов, кроме указанных в строке «Бензилпенициллин (менингит)», применимы для изолятов, выделенных при всех типах инфекций, кроме менингита.

вз – высокая экспозиция препарата (875 мг/125 мг x 3)

ИМП – инфекций мочевыводящих путей.

Распространенность резистентности отдельных видов характеризуется географической и временной зависимостью, поэтому до начала терапии желательно получить местную информацию по антибиотикорезистентности, особенно в случае тяжелых инфекций. В тех случаях, когда местные показатели антибиотикорезистентности ставят под сомнение целесообразность применения препарата как минимум при некоторых типах инфекций, следует обратиться за помощью к соответствующим специалистам.

Обычно чувствительные виды

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные штаммы)[‡], *Coagulase-negative Staphylococci* (метициллин-чувствительные штаммы)[‡], *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*¹, *Streptococcus pyogenes* и другие бета-гемолитические стрептококки, группа *Streptococcus viridans*

Грамотрицательные аэробы: *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*², *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*

Анаэробы: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella spp.*

Виды с возможным развитием приобретенной резистентности

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecium*[§]

Грамотрицательные аэробы: *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*

Виды с естественной резистентностью

Грамотрицательные аэробы: *Acinetobacter sp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter sp.*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas sp.*, *Serratia sp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*

Другие микроорганизмы: *Chlamydophyla pneumoniae*, *Chlamydophyla psittaci*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*

[§] Естественная промежуточная чувствительность в отсутствие приобретенного механизма резистентности.

[‡] Все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к амоксициллину/клавулановой кислоте.

¹ Инфекции, вызываемые пенициллин-резистентными штаммами *Streptococcus pneumoniae*, не следует лечить препаратом с данным составом – амоксициллин/клавулановая кислота, в случае, если существует высокий риск того, что предполагаемые возбудители обладают резистентностью, обусловленной не продукцией бета-лактамаз, чувствительных к ингибированию клавулановой кислоты, а изменением пенициллинсвязывающих белков (см. «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).

² В некоторых странах ЕС выявлены штаммы со сниженной чувствительностью, встречающиеся с частотой выше 10%.

267 - 2020

Фармакокинетика

Амоксициллин и клавулановая кислота полностью растворяются в воде при физиологическом уровне pH. Оба компонента быстро и хорошо всасываются после приема препарата внутрь. Их всасывание улучшается, если принимать препарат непосредственно перед едой. При приеме внутрь биодоступность амоксициллина и клавулановой кислоты достигает приблизительно 70%. Профили концентраций обоих компонентов в плазме аналогичны, время достижения пиковой концентрации (T_{max}) для каждого вещества составляет примерно один час.

Ниже приведены фармакокинетические результаты исследования, в котором таблетки амоксициллин/клавулановая кислота в дозировке 500 мг/125 мг принимались здоровыми добровольцами 3 раза в сутки натощак.

Среднее значение фармакокинетических параметров (\pm относительное отклонение)					
Действующие вещества	Доза (мг)	C_{max} (мкг/мл)	T_{max}^* (ч)	AUC _(0-24 ч) (мкг·ч/мл)	$T_{1/2}$ (ч)
Амоксициллин					
Амоксициллин/клавулановая кислота 500 мг/125 мг	500	7,19 \pm 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 \pm 8,87	1,15 \pm 0,20
Клавулановая кислота					
Амоксициллин/клавулановая кислота 500 мг/125 мг	125	2,40 \pm 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 \pm 3,86	0,98 \pm 0,12
*Медиана (диапазон)					

Концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке, достигаемые при приеме внутрь комбинированного препарата, аналогичны концентрациям, получаемым в результате приема внутрь эквивалентных доз амоксициллина или клавулановой кислоты по отдельности.

Около 25% от общего содержания клавулановой кислоты в плазме и 18% от общего содержания амоксициллина в плазме находится в связанном с белками состоянии. Кажущийся объем распределения составляет около 0,3-0,4 л/кг для амоксициллина и около 0,2 л/кг для клавулановой кислоты.

После внутривенного введения амоксициллин и клавулановая кислота обнаруживаются в желчном пузыре, тканях брюшной стенки, коже, жировой ткани, мышечной ткани, синовиальных и перитонеальных жидкостях, желчи и гное. Амоксициллин лишь в незначительной степени проникает в спинномозговую жидкость.

Амоксициллин, подобно большинству пенициллинов, попадает в грудное молоко.

Следовые количества клавулановой кислоты также определяются в грудном молоке (см. «Беременность и грудное вскармливание»).

И амоксициллин, и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер.

Амоксициллин частично выводится с мочой в форме неактивной пеницилловой кислоты в объемах, эквивалентных не более 10-25% от исходной дозы. Клавулановая кислота интенсивно метаболизируется в организме человека, выводится с мочой и калом, а также в форме углекислого газа с выдыхаемым воздухом.

Основным путем выведения амоксициллина являются почки, в то время как клавулановая кислота выводится из организма с помощью почечных и внепочечных механизмов.

Комбинация амоксициллин/клавулановая кислота характеризуется средним периодом полувыведения около одного часа и средним общим клиренсом около 25 л/ч у здоровых лиц. Примерно 60-70% амоксициллина и примерно 40-65% клавулановой кислоты выводится в неизменном виде с мочой в первые 6 ч после однократного приема таблеток 500 мг/125 мг. Уровень выведения с мочой в рамках 24-часового периода составляет 50-85% для амоксициллина и 27-60% для клавулановой кислоты. Максимальное количество клавулановой кислоты выводится в первые два часа после приема препарата.

Возраст

Период полувыведения амоксициллина у детей в возрасте от трех месяцев до двух лет, детей более старшего возраста и взрослых лиц аналогичен. Пожилым лицам дозу подбирают с осторожностью ввиду возможного снижения функции почек и при необходимости регулярно проверяют работу почек.

Пол

Фармакокинетика амоксициллина или клавулановой кислоты не зависит от пола пациента.

Нарушение функции почек

Общий плазменный клиренс амоксициллина и клавулановой кислоты уменьшается пропорционально снижению почечной функции. Снижение клиренса более выражено для амоксициллина, чем для клавулановой кислоты, так как доля амоксициллина, выводимая почками, выше. При почечной недостаточности дозы подбирают таким образом, чтобы избежать чрезмерного накопления амоксициллина при поддержании адекватных уровней клавулановой кислоты (смотрите «Способ применения и дозы»).

Печеночная недостаточность

Пациентам с печеночной недостаточностью препарат назначают с осторожностью и регулярно контролируют функцию печени.

Данные доклинической безопасности

Доклинические данные по безопасности не выявили клинически значимых данных об опасности для человека на основе фармакологических исследований безопасности, генотоксичности и репродуктивной токсичности.

В исследовании токсичности повторных доз для комбинации амоксициллин/клавулановая кислота на собаках наблюдали раздражение желудка, рвоту и обесцвечивание языка.

Исследования канцерогенности амоксициллина/клавулановой кислоты или компонентов по отдельности не проводились.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Амоксиклав предназначен для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллин/клавулановая кислота штаммами:

- Острый бактериальный синусит (адекватно диагностированный);
- Острый средний отит;
- Обострение хронического бронхита (адекватно диагностированное);
- Внебольничная пневмония;
- Цистит;
- Пиелонефрит;
- Инфекции кожи и мягких тканей, в частности воспаление подкожной клетчатки, укусы животных, тяжелые дентальные абсцессы с распространенной флегмоной;
- Инфекции костей и суставов, в частности остеомиелит.

Следует учитывать официальные руководства по надлежащему использованию антибактериальных препаратов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к действующим или вспомогательным веществам препарата, а также к любым пенициллинам.

Тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) на другие бета-лактамы препараты (напр., цефалоспорины, карбапенемы или монобактамы) в анамнезе.

Желтуха или другое поражение печени на фоне применения амоксициллина/клавулановой кислоты в анамнезе.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозы отражают содержание амоксициллина и клавулановой кислоты.

При выборе дозы для лечения конкретных инфекций учитывают следующие факторы:

- предполагаемые возбудители и их возможная восприимчивость к антибактериальным препаратам;
- тяжесть и локализация инфекции;
- возраст, массу тела и функция почек, как указано далее.

Применение других лекарственных форм препарата (например, с более высокими дозами амоксициллина и (или) с другим соотношением доз амоксициллина/клавулановой кислоты) рассматривается по мере необходимости.

При приеме таблеток Амоксиклав в рекомендованных ниже дозах взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг будут получать общую суточную дозу 1500 мг амоксициллина/375 мг клавулановой кислоты.

Дети с массой тела < 40 кг будут получать дозу от 20 мг/5 мг/кг/сутки до 60 мг/15 мг/кг/сутки, при этом максимальная суточная доза составит 2400 мг амоксициллина/600 мг клавулановой кислоты.

При необходимости в более высокой суточной дозе амоксициллина рекомендуется выбрать другую лекарственную форму препарата во избежание приема чрезмерно высоких суточных доз клавулановой кислоты.

Продолжительность лечения не должна превышать 14 дней без пересмотра (см. информацию о длительной терапии в разделе «Меры предосторожности»).

Взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг

Одна таблетка три раза в сутки.

Дети с массой тела < 40 кг

Доза от 20 мг/5 мг/кг/сутки до 60 мг/15 мг/кг/сутки, разделенная на три приема.

Таблица, представленная ниже, отражает дозы (мг/кг массы тела) у детей с массой тела от 25 до 40 кг после приема одной таблетки.

Масса тела (кг)	40	35	30	25	Рекомендуемая однократная доза (мг/кг массы тела)
Амоксициллин (мг/кг массы тела) после однократного приема одной таблетки 500 мг/125 мг	12.5	14.3	16.7	20.0	6.67 – 20
Клавулановая кислота (мг/кг массы тела) после однократного приема одной таблетки 500 мг/125 мг)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.67 – 5

Для лечения детей в возрасте до шести лет или с массой тела менее 25 кг предпочтительно использовать суспензию.

Поскольку таблетки нельзя разделить, препарат Амоксиклав 500 мг/125 мг не следует применять для лечения детей с массой тела менее 25 кг.

Клинические данные о применении лекарственных форм препарата с соотношением активных компонентов 4:1 в дозах выше 40 мг/10 мг/кг/сутки для лечения детей в возрасте до двух лет отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Дозу корректируют исходя из максимальной рекомендуемой дозы амоксициллина.

Пациентам с клиренсом креатинина более 30 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг

Клиренс креатинина:	1 таблетка два раза в сутки.
---------------------	------------------------------

10-30 мл/мин	267 - 2020
Клиренс креатинина: < 10 мл/мин	1 таблетка один раз в сутки.
Гемодиализ	1 таблетка 500 мг/125 мг каждые 24 часа плюс 500 мг/125 мг во время диализа и еще одна такая же доза в конце диализа (так как концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке на фоне диализа снижаются).

Дети с массой тела <40 кг

Клиренс креатинина: 10-30 мл/мин	15 мг/3,75 мг/кг два раза в сутки (максимально 500 мг/125 мг два раза в сутки).
Клиренс креатинина: < 10 мл/мин	15 мг/3,75 мг/кг один раз в сутки (максимально 500 мг/125 мг один раз в сутки).
Гемодиализ	15 мг/3,75 мг/кг один раз в сутки. Перед гемодиализом 15 мг/3,75 мг/кг. Для восстановления соответствующих концентраций препарата в крови после гемодиализа принять еще одну дозу 15 мг/3,75 мг/кг.

Пациенты с нарушением функции печени

Применять с осторожностью. Регулярно контролировать функцию печени. (см. «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Способ применения

Для приема внутрь. Принимать непосредственно перед едой, чтобы свести к минимуму возможные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Лечение можно начать с парентеральной формы препарата, следуя указаниям прилагаемой к ней инструкции, и продолжить лекарственной формой для приема внутрь.

Если вы забыли принять Амоксиклав

Если вы забыли принять дозу, примите ее, как только вспомните. Вы не должны принимать следующую дозу слишком рано, подождите около 4 часов, прежде чем принимать следующую дозу. Не удваивайте дозу, чтобы компенсировать пропущенный прием таблетки.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Перед назначением препарата следует собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие β-лактамы антибиотики.

Были получены сообщения о развитии серьезных реакций гиперчувствительности, иногда с летальным исходом (включая анафилактические и тяжелые кожные нежелательные реакции) у пациентов, получавших терапию пенициллином. Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллины. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение Амоксиклавом и начать альтернативную терапию.

В случаях доказанной восприимчивости возбудителей инфекции к амоксициллину рассматривают переход с Амоксиклава на амоксициллин в соответствии с официальными руководствами.

Данная лекарственная форма препарата непригодна для применения, если существует высокий риск того, что предполагаемые возбудители обладают резистентностью, обусловленной не продукцией бета-лактамаз, чувствительных к ингибированию

267 - 2020

клавулановой кислоты, а изменением венициллинсвязывающих белков (в том числе резистентный *S. pneumoniae*).

У пациентов с нарушенной почечной функцией или получающих высокодозную терапию возможно развитие судорог (смотрите «Побочное действие»).

Терапии Амоксиклавом следует избегать при подозрении на инфекционный мононуклеоз, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызывать кожную сыпь, что затрудняет диагностику заболевания.

Одновременное применение аллопуринола во время лечения амоксициллином может увеличить вероятность аллергических реакций кожи.

Длительное лечение Амоксиклавом иногда приводит к чрезмерному росту нечувствительной микрофлоры.

Появление в начале лечения лихорадочной генерализованной эритемы с лихорадкой и образованием пустул в начале терапии является потенциальным симптомом острого генерализованного экзантемного пустулеза (ОГЭП). Эта реакция требует прекращения лечения Амоксиклавом и является противопоказанием для любых последующих назначений амоксициллина.

С осторожностью назначают Амоксиклав пациентам с нарушениями функции печени.

Печеночная недостаточность, вызванная применением препарата, была отмечена преимущественно у мужчин и пожилых пациентов и может быть связана с длительной терапией. Данные явления были очень редко отмечены у детей. У всех групп населения, признаки и симптомы обычно возникают во время или вскоре после лечения, но в некоторых случаях становятся очевидными только через несколько недель после прекращения лечения. Обычно они носят обратимый характер. Печеночная недостаточность может быть тяжелой и, в крайне редких случаях, заканчиваться летальным исходом. Она почти всегда наблюдается у больных с серьезным основным заболеванием или одновременно принимающих препараты с заранее известным потенциалом воздействия на печень.

Колиты, вызванные приемом антибиотиков, проявляются при употреблении практически всех антибактериальных препаратов и могут отличаться по серьезности от умеренных до угрожающих жизни. В связи с этим, важно распознать этот диагноз у пациентов с диареей, во время или после приема какого-либо антибиотика. При колите, вызванном антибиотиком, прием Амоксиклава должен быть немедленно прекращен, должна быть проведена консультация врача и начата соответствующая терапия. В данной ситуации противопоказан прием средств, угнетающих перистальтику.

Во время длительной терапии рекомендована периодическая оценка функций различных систем органов, включая почки, печень и органы кроветворения.

В редких случаях на фоне приема препарата отмечалось удлинение протромбинового времени. При одновременном применении Амоксиклава и антикоагулянтов необходимо проводить регулярный контроль соответствующих показателей. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов для достижения желаемого уровня антикоагуляции.

У пациентов с почечной недостаточностью доза должна быть скорректирована в зависимости от степени недостаточности.

У пациентов со сниженным диурезом очень редко возникает кристаллурия, преимущественно при парентеральной терапии. Во время введения высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для снижения вероятности амоксициллин-ассоциированной кристаллурии. У пациентов с установленным в мочевом пузыре катетером обязательно регулярно контролировать его проходимость.

При необходимости оценки уровня глюкозы в моче во время лечения амоксициллином следует пользоваться ферментативными методами с глюкозооксидазой, так как неферментативные методы иногда дают ложноположительные результаты.

Наличие клавулановой кислоты в Амоксиклаве может вызвать неспецифическое связывание IgG и альбумина мембран эритроцитов, что может привести к ложным положительным результатам пробы Кумбса.

Наблюдались случаи положительных результатов иммуноферментного анализа (ИФА) на *Aspergillus* у пациентов, получавших препарат, у которых в последующем определено отсутствие вызванных *Aspergillus* инфекций. Отмечались перекрестные реакции с неаспергиллезными полисахаридами и полифуранозами в рамках теста ИФА на *Aspergillus*. Положительные результаты анализов у пациентов, принимающих Амоксилав, должны интерпретироваться с осторожностью и подтверждаться другими диагностическими методами.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Ограниченные данные по применению препарата в период беременности не указывают на повышенный риск врожденных аномалий. У женщин с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек выявлена потенциальная связь профилактического лечения амоксициллином/клавулановой кислотой с повышенным риском некротического энтероколита у новорожденных. Следует избегать применения препарата в период беременности, если врач не считает лечение необходимым.

Оба действующих вещества выделяются в грудное молоко (данные по влиянию клавулановой кислоты на детей, находящихся на грудном вскармливании, отсутствуют).

У детей на грудном вскармливании возможно развитие диареи и грибковых инфекций слизистых оболочек, что может потребовать прекращения грудного вскармливания.

Следует учитывать возможность сенсбилизации. Терапия препаратом в период грудного вскармливания возможна лишь после оценки соотношения пользы и риска лечащим врачом.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Возможно развитие нежелательных эффектов (например, аллергических реакций, головокружения, судорог), потенциально влияющих на выполнение данных функций.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ:

Пероральные антикоагулянты

Описаны случаи повышения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, получавших поддерживающую терапию аценокумаролом или варфарином на фоне назначенного курса амоксициллина. При необходимости одновременного назначения препаратов тщательно контролируют протромбиновое время или МНО в начале и после прекращения лечения амоксициллином. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

Метотрексат

Пенициллины могут снижать экскрецию метотрексата, что может привести к повышению токсичности.

Пробенецид

Не рекомендуется применять одновременно пробенецид, который снижает секрецию амоксициллина почечными канальцами. Одновременное применение пробенецида с Амоксиклавом может привести к повышению и к более длительному поддержанию уровня амоксициллина (но не клавулановой кислоты) в крови.

Микофенолата мофетил

У пациентов, получавших микофенолата мофетил, после начала применения перорального препарата амоксициллина и клавулановой кислоты наблюдалось примерно 50% снижение концентрации активного метаболита – микофеноловой кислоты (МФК) –

267 - 2020

перед приемом следующей дозы микофенолата мофетила. Такое изменение концентрации МФК перед приемом очередной дозы может не свидетельствовать об изменении общей экспозиции МФК. В связи с этим при отсутствии клинических признаков дисфункции трансплантата обычно нет необходимости в изменении дозы микофенолата мофетила. Тем не менее, во время такой комбинированной терапии и некоторое время после окончания антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Возможно развитие желудочно-кишечных симптомов, а также нарушение водно-электролитного баланса. Наблюдались случаи амоксициллин-ассоциированной кристаллурии, иногда приводящей к почечной недостаточности.

У пациентов с нарушенной почечной функцией или у получающих терапию в высоких дозах могут развиваться судороги.

Амоксициллин осаждается в мочевых катетерах, преимущественно после внутривенного введения больших доз. Необходимо регулярно контролировать проходимость катетеров.

По поводу желудочно-кишечных симптомов может проводиться симптоматическое лечение, наряду с восстановлением водно-электролитного баланса.

Амоксициллин и калия клавуланат могут выводиться из организма путем гемодиализа.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Самые частые побочные реакции на прием препарата: диарея, тошнота и рвота.

Информация о нежелательных побочных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Для характеристики частоты развития побочных реакций использовались следующие категории: очень частые ($\geq 1/10$), частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/100$), нечастые (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редкие (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редкие ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (оценка по доступным данным не представляется возможной).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Частые: кандидоз кожи и слизистых оболочек.

Частота неизвестна: чрезмерное размножение невосприимчивых микроорганизмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редкие: обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения.

Частота неизвестна: обратимый агранулоцитоз, гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени.

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: ангионевротический отек, анафилаксия, сывороточный синдром, аллергический васкулит.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечастые: головокружение, головная боль.

Частота неизвестна: обратимая гиперактивность, судороги, асептический менингит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень частые: диарея.

Частые: тошнота (чаще она связана с применением внутрь высоких доз; желудочно-кишечные реакции можно свести к минимуму, если принимать препарат в начале приема пищи), рвота.

Нечастые: диспепсия.

Частота неизвестна: антибиотико-ассоциированный колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит, смотрите раздел «Меры предосторожности»), «черный» язык.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечастые: повышение уровней АСТ и/или АЛТ (умеренное повышение отмечено у пациентов, получавших лечение антибиотиками класса бета-лактамов, однако значимость этих наблюдений неизвестна).

Частота неизвестна: гепатит, холестатическая желтуха (эти нежелательные явления наблюдались на фоне применения других пенициллинов и цефалоспоринов, см. «Меры предосторожности»).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

В случае развития любой кожной аллергической реакции лечение прекращают.

Нечастые: кожная сыпь, зуд, крапивница.

Редкие: многоформная эритема.

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) и реакция на лекарственные средства с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: интерстициальный нефрит, кристаллурия.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Если у пациента возникают какие-либо нежелательные реакции, ему рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по применению препарата. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой, в блистерах из алюминиевой фольги, по 5 таблеток в блистере, по 3 блистера вместе с инструкцией в картонной коробке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в сухом месте при температуре не выше 25 °С. **Хранить в недоступном для детей месте.**

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается только по рецепту врача.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Лек д.д.,

Веровшкова 57, Любляна, Словения

Представитель держателя регистрационного удостоверения в Республике Беларусь:

267 - 2020

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалз д. д.» (Республика Словения), 220141,
г. Минск, ул. Академика Купревича, 3, помещение 49 тел. +375 (17) 396 22 35,
drugsafety.cis@novartis.com.