

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АМОКСИКЛАВ® 2Х

Торговое название препарата: Амоксиклав® 2Х

Действующее вещество (МНН): амоксициллин, клавулановая кислота

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

активные вещества: амоксициллин 875 мг (соответствующий амоксициллина тригидрату), клавулановая кислота 125 мг (соответствующая клавуланату калия);

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, тальк, повидон, микрокристаллическая целлюлоза, кросповидон;

оболочка: триэтилцитрат, гипромеллоза, тальк, этилцеллюлозы водная дисперсия, титана диоксид.

Описание:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до кремового цвета, овальной формы, размером 10.5 мм x 22.5 мм, с риской на обеих сторонах.

Фармакотерапевтическая группа: Противомикробные препараты системного действия. Антибактериальные препараты системного действия. Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз. Амоксициллин в комбинации с ингибиторами ферментов.

Код АТХ: J01CR02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Амоксициллин является полусинтетическим пенициллином (бета-лактамным антибиотиком), ингибирующим один или более ферментов (часто называемых пенициллинсвязывающими белками) в процессе биосинтеза пептидогликана — интегрального компонента клеточной стенки бактерий. Ингибирование синтеза пептидогликана приводит к потере прочности клеточной стенки, что обычно сопровождается лизисом и гибелью клеток.

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

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

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

Распространенность резистентности отдельных видов характеризуется географической и временной зависимостью, поэтому 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)*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus*

*pneumoniae*¹, *Streptococcus pyogenes* и другие бета-гемолитические стрептококки, стрептококки группы *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* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*

Прочие микроорганизмы: *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*

[#] Естественная промежуточная чувствительность в отсутствие механизма приобретенной резистентности.

^{*} Все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к амоксициллину/клавулановой кислоте.

¹ Данный препарат не следует применять для лечения инфекций, вызванных резистентным к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*.

² В некоторых странах ЕС выявлены штаммы со сниженной чувствительностью (частота выявления — выше 10 % случаев).

Фармакокинетика

Амоксициллин и клавулановая кислота полностью диссоциируют в водном растворе при физиологическом уровне pH. Оба компонента препарата быстро и хорошо всасываются после приема внутрь, при этом их биодоступность достигает приблизительно 70%. Профили концентраций обоих компонентов в плазме аналогичны, и время достижения пиковой концентрации (T_{max}) для каждого вещества составляет примерно один час.

При приеме здоровыми добровольцами таблеток 875 мг/125 мг два раза в сутки натощак максимальные концентрации в сыворотке составляли $11,64 \pm 2,78$ мкг/мл для амоксициллина и $2,18 \pm 0,99$ мкг/мл для клавулановой кислоты, время достижения максимальной концентрации — 1,5 ч (диапазон 1,0–2,5) для амоксициллина и 1,25 ч (диапазон 1,0–2,0) для клавулановой кислоты, $AUC_{(0-24 \text{ ч})}$ — $53,52 \pm 12,31$ мкг·час/мл для амоксициллина и $10,16 \pm 3,04$ мкг·час/мл для клавулановой кислоты, период полувыведения ($T_{1/2}$) — $1,19 \pm 0,21$ ч для амоксициллина и $0,96 \pm 0,12$ ч для клавулановой кислоты.

Примерно 25% от общего содержания клавулановой кислоты и 18% от общего содержания амоксициллина в плазме находится в связанном с белками состоянии. После внутривенного введения амоксициллин и клавулановая кислота обнаруживаются в желчном пузыре, тканях брюшной стенки, коже, жировой ткани, мышечной ткани, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи и гное. Амоксициллин лишь в незначительной степени проникает в спинномозговую жидкость.

Амоксициллин и клавулановая кислота обнаруживаются в грудном молоке (клавулановая кислота — в следовых количествах). Оба вещества проникают через плацентарный барьер.

Амоксициллин выводится главным образом почками, в то время как клавулановая кислота выводится из организма с помощью как почечных, так и внепочечных механизмов.

Возраст

Период полувыведения амоксициллина аналогичен у детей в возрасте от трех месяцев до двух лет, детей более старшего возраста и взрослых. У новорожденных (включая

недоношенных) в первую неделю жизни препарат не должен применяться чаще двух раз в сутки в связи с незрелостью почечного пути выведения. Поскольку у пожилых лиц повышена вероятность снижения функции почек, им следует с осторожностью выбирать дозу; целесообразен контроль функции почек.

Нарушение функции почек

Общий плазменный клиренс амоксициллина/клавулановой кислоты снижается пропорционально снижению функции почек. Снижение клиренса более выражено для амоксициллина, чем для клавулановой кислоты. При нарушении функции почек дозы подбирают таким образом, чтобы избежать чрезмерного накопления амоксициллина при поддержании адекватных уровней клавулановой кислоты (см. «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени

Применять с осторожностью, регулярно контролировать функцию печени.

Показания к применению

- острый бактериальный синусит;
- острый средний отит;
- обострение хронического бронхита;
- внебольничная пневмония;
- цистит;
- пиелонефрит;
- инфекции кожи и мягких тканей (в частности воспаление подкожной клетчатки (флегмона), раны от укусов животных, пародонтальный абсцесс, флегмона челюстно-лицевой области);
- инфекции костей и суставов (в частности остеомиелит).

Способ применения и дозы

Дозы отражают содержание амоксициллина и клавулановой кислоты.

При выборе дозы для лечения конкретных инфекций учитывают следующие факторы:

- чувствительность возбудителя к антибиотикам;
- степень тяжести и локализацию инфекции;
- возраст, вес и функцию почек пациента, как показано ниже.

При приеме данного препарата два раза в сутки в рекомендованных ниже дозах взрослые и дети с массой тела 40 кг и более будут получать общую суточную дозу, равную 1750 мг амоксициллина и 250 мг клавулановой кислоты, а при приеме три раза в сутки — 2625 мг амоксициллина и 375 мг клавулановой кислоты. При приеме данного препарата в рекомендованных ниже дозах максимальная суточная доза для детей с массой тела менее 40 кг составит 1000–2800 мг амоксициллина и 143–400 мг клавулановой кислоты. При необходимости в более высокой суточной дозе амоксициллина рекомендуется выбрать другую форму выпуска препарата во избежание приема чрезмерно высоких суточных доз клавулановой кислоты.

Взрослые и дети с массой тела 40 кг и более

Одна таблетка два раза в сутки.

Дети с массой тела менее 40 кг

Данная лекарственная форма не предназначена для детей с массой тела менее 40 кг, им назначают препарат Амоксиклав® в виде суспензии для приема внутрь.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Корректировка дозы выполняется с учетом максимально рекомендуемого уровня амоксициллина. Коррекция дозы не требуется при назначении препарата пациентам с клиренсом креатинина (CrCl) более 0,5 мл/сек. (30 мл/мин).

У пациентов, у которых показатель уровня креатинина менее 30мл/мин, применение амоксициллина и клавулановой кислоты в дозе 875 мг / 125 мг не рекомендуется, так как отсутствуют какие-либо рекомендации по коррекции дозирования.

Пациенты с нарушением функции печени

Применять с осторожностью. Обязателен регулярный контроль функции печени.

Способ применения

Таблетки следует принимать перорально перед приемом пищи, чтобы уменьшить возможные желудочно-кишечные нарушения и увеличить всасывание амоксициллина/клавулановой кислоты.

В случае пропуска очередной дозы примите ее, как только об этом вспомните. До приема следующей за этим дозы должно пройти не менее 4 часов. Не удваивайте дозу для компенсации пропущенной.

Длительность лечения

Продолжительность лечения зависит от реакции пациента. Некоторые инфекции (например, остеомиелит) требуют более длительного периода лечения. Максимальное время терапии не должно превышать 14 дней.

Побочные действия

Для классификации частоты развития нежелательных реакций использовались следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (исходя из доступных данных оценка не представляется возможной).

Самыми частыми нежелательными реакциями являются диарея, тошнота и рвота.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто: кандидоз кожи и слизистых оболочек.

Нечасто: рост нечувствительных организмов, реакция на лекарственные средства с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), асептический менингит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения.

Частота неизвестна: обратимый агранулоцитоз, гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени, синдром Коуниса (аллергический коронарный синдром).

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: ангионевротический отек, анафилаксия, сывороточно-подобный синдром, аллергический васкулит.

Нарушения со стороны нервной системы

Редко: головокружение, головная боль, асептический менингит.

Частота неизвестна: обратимая гиперактивность, судороги.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота (чаще в связи с приемом внутрь высоких доз; выраженность реакций со стороны желудочно-кишечного тракта можно уменьшить, если принимать препарат в начале приема пищи), рвота, диарея.

Нечасто: расстройство пищеварения.

Частота неизвестна: антибиотико-ассоциированный колит (включая псевдомембранозный и геморрагический, см. «Особые указания»), черный «ворсинчатый» язык, синдром энтероколита, индуцированного лекарственным препаратом, острый панкреатит, поверхностное изменение окраски зубов. В очень редких случаях о поверхностном изменении окраски зубов сообщали у детей. Надлежащая гигиена полости рта может помочь предотвратить окрашивание зубов, поскольку оно, как правило, устраняется зубной щеткой.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

В случае развития любой кожной аллергической реакции лечение прекращают (см. «Особые указания»).

Нечасто: кожная сыпь, зуд, крапивница, линейный IgA зависимый дерматоз.

Редко: многоформная эритема.

Частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит и острый генерализованный экзантематозный пустулез (см. «Особые указания»), реакция на лекарственное средство, сопровождающаяся эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: интерстициальный нефрит, кристаллурия.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующим или вспомогательным веществам препарата, а также к любым пенициллинам;
- тяжелая реакция гиперчувствительности в анамнезе к другим бета-лактамам препаратам (например, цефалоспорином, карбапенемам или монобактамам);
- холестатическая желтуха или другие случаи печеночной недостаточности в анамнезе (в связи с применением амоксициллина/клавулановой кислоты).

Лекарственные взаимодействия

Пероральные антикоагулянты

Пероральные антикоагулянты и антибиотики пенициллиновой группы широко используются на практике без сообщений о взаимодействии. Однако в литературных источниках было отмечено увеличение международного нормализованного отношения у пациентов, принимавших аценокумарол или варфарин совместно с амоксициллином. Если одновременное применение препаратов необходимо, следует тщательно контролировать протромбиновое время или международное нормализованное отношение при назначении и отмене амоксициллина. Более того, может потребоваться изменение в дозировке пероральных антикоагулянтов.

Метотрексат

Препараты пенициллиновой группы могут уменьшить выведение метотрексата, что вызывает потенциальное увеличение токсичности.

Пробенецид

Не рекомендуется одновременное применение пробенецида. Пробенецид уменьшает почечную канальцевую секрецию амоксициллина. Совместное использование с препаратом Амоксиклав® может привести к увеличению уровней амоксициллина в крови, но не клавулановой кислоты.

Микофенолата мофетил

У пациентов, принимающих микофенолат мофетил, при совместном применении с препаратом Амоксиклав® концентрация активного метаболита микофеноловой кислоты при назначении начальной дозы снижается приблизительно на 50%. Изменение уровня концентрации начальной дозы может не соответствовать изменению суммарной концентрации микофеноловой кислоты.

Особые указания

Перед началом терапии амоксициллином/клавулановой кислотой необходимо тщательно изучить наличие у пациента реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие бета-лактамы вещества.

Серьезные и иногда смертельные (анафилактические) реакции гиперчувствительности были зарегистрированы у пациентов, получавших лечение пенициллином. Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса, серьезной аллергической реакции, приводящей к инфаркту миокарда. Эти реакции чаще встречаются у людей с реакцией гиперчувствительности к пенициллину и атопией в анамнезе. При развитии аллергической реакции на амоксициллин/клавулановую кислоту следует прекратить терапию этим препаратом и перейти на другое альтернативное лечение.

В случае если инфекция оказалась устойчивой к амоксициллину, следует рассмотреть возможность использования амоксициллина/клавулановой кислоты вместо амоксициллина.

При высоком риске устойчивости возбудителя к бета-лактамам антибиотикам не следует применять препарат Амоксиклав®. Не рекомендуется применять препарат для лечения устойчивых к пенициллину *S. pneumoniae*.

У пациентов с нарушением функции почек и принимающих высокую дозу препарата, могут развиваться судороги.

Не следует назначать амоксициллин/клавулановую кислоту при инфекционном мононуклеозе, так как возможно появление кореподобной сыпи (на амоксициллин).

Одновременное применение аллопуринола во время лечения амоксициллином может увеличить вероятность развития кожных аллергических реакций. Данные об одновременном применении аллопуринола и препарата Амоксиклав® в настоящее время отсутствуют.

Длительное применение препарата может вызвать чрезмерный рост нечувствительных микроорганизмов.

Появление в начале лечения генерализованной эритемы с пустулезными высыпаниями и лихорадкой может быть симптомом развития острого генерализованного экзантематозного пустулеза. При развитии этой реакции требуется прекратить применение препарата Амоксиклав® и более не использовать амоксициллин в будущем.

Препарат следует с осторожностью назначать пациентам с печеночной недостаточностью. Случаи появления нарушений функции печени были зарегистрированы в основном у мужчин и пожилых пациентов, довольно редко встречались у детей, которые принимали препарат в течение длительного периода времени.

Признаки и симптомы обычно развиваются во время или сразу после начала лечения, но в некоторых случаях могут проявляться только через несколько недель после прекращения терапии. Эти симптомы обычно обратимы. Осложнения со стороны печени могут быть выражены в тяжелой форме и в крайне редких случаях протекать со смертельным исходом. Они почти всегда развиваются у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями или у пациентов, принимающих другие препараты, которые воздействуют на печень.

Развитие антибиотик-ассоциированного колита характерно для любых антибактериальных препаратов, включая амоксициллин, и может варьировать по степени выраженности от умеренного до жизнеугрожающего. Поэтому, важно учитывать этот диагноз при назначении препарата пациентам, страдающим диареей, во время или после применения любых антибиотиков. При возникновении антибиотик-ассоциированного колита, следует немедленно прекратить использование препарата Амоксиклав®. После консультации врача должна быть назначена соответствующая терапия. Препараты, снижающие перистальтику противопоказаны в этой ситуации.

При длительной терапии рекомендуется регулярно оценивать функцию систем и органов, в том числе почек, печени и кроветворной функции.

Необходима корректировка дозы пероральных антикоагулянтов для поддержания желаемого уровня свертывания крови.

У пациентов с нарушениями функций почек, требуется корректировка дозы в зависимости от степени выраженности нарушений.

У пациентов со сниженным диурезом, очень редко отмечалась кристаллурия (включая острую почечную недостаточность), преимущественно во время парентеральной терапии. Во время лечения пациенту рекомендуют обильное питье, чтобы избежать возможного развития кристаллурии. Согласно полученным данным амоксициллин оседает в катетерах мочевого пузыря (преимущественно при внутривенном введении больших доз), в этом случае необходимо регулярно контролировать проходимость катетера.

Во время лечения с применением амоксициллина следует использовать ферментативные методы глюкозооксидазы при проведении анализов на наличие глюкозы в моче, так как при использовании не ферментативных методов возможны ложноположительные результаты.

Наличие клавулановой кислоты в препарате Амоксиклав® может привести к неспецифическому связыванию иммуноглобулина G и альбумина с мембранами эритроцитов и ложноположительным результатам пробы Кумбса.

Наблюдались случаи ложноположительных результатов иммуноферментного анализа (ИФА) на *Aspergillus* у пациентов, получавших препарат. Отмечались перекрестные реакции с неаспергиллезными полисахаридами и полифуранозами в рамках ИФА на *Aspergillus*. Положительные результаты анализов у пациентов, принимающих Амоксиклав®, должны интерпретироваться с осторожностью и подтверждаться другими диагностическими методами.

Синдром лекарственно-индуцированного энтероколита (DIES) чаще всего наблюдался у детей, получавших амоксициллин/клавуланат. DIES – это аллергическая реакция с ведущим симптомом затяжной рвоты (через 1-4 часа после приема препарата) при отсутствии аллергических кожных или респираторных симптомов. Дополнительные симптомы могут включать боль в животе, диарею, гипотензию или лейкоцитоз с нейтрофилией. Тяжелые случаи включают прогрессирование до шока.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Отсутствуют данные о прямом или косвенном вредном воздействии в отношении беременности, развития эмбриона / плода, родов или постнатального развития.

Имеется ограниченное количество данных об использовании препарата Амоксиклав® во время беременности у человека, согласно которым не выявлено повышенного риска врожденных пороков развития. У женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек была зарегистрирована причинно-следственная связь между профилактическим лечением с применением амоксициллина/клавулановой кислоты и повышенным риском некротического энтероколита у новорожденного. Не рекомендуется использовать препарат Амоксиклав® во время беременности, применение возможно только в случае крайней необходимости по назначению врача.

Кормление грудью

Оба активных вещества выделяются в грудное молоко (отсутствуют данные о влиянии клавулановой кислоты на грудное вскармливание). Следовательно, при грудном вскармливании возможно появление таких симптомов, как понос и грибковые инфекции слизистых оболочек, в этих случаях следует прекратить грудное вскармливание. Препарат Амоксиклав® разрешается использовать во время кормления грудью только после оценки пользы/риска лечащим врачом.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Исследований по выявлению эффектов, влияющих на возможность управлять автомобилем и техникой, не проводилось. Тем не менее, препарат Амоксиклав® может

вызвать такие побочные действия, как аллергические реакции, головокружение, судороги, которые могут повлиять на возможность управлять автомобилем и движущимися механизмами.

Передозировка

Симптомы: возможны желудочно-кишечные симптомы и нарушения водно-электролитного баланса. Кристаллурия амоксициллина в некоторых случаях приводит к почечной недостаточности. У пациентов с нарушениями функции почек или у пациентов, принимающих высокие дозы препарата, возможны судороги.

Лечение: симптоматическое лечение с учетом водно-электролитного баланса. Амоксициллин/клавулановая кислота могут быть выведены из организма с помощью гемодиализа.

Форма выпуска

По 5 или 7 таблеток в блистере из двуслойной алюминиевой фольги со слоем ПВХ на внутренней стороне.

По 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке.

Условия хранения

Хранить в сухом месте при температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovskova Ulica 57, Ljubljana, 1526, Словения.

Производитель

Sandoz GmbH, Biochemiestraße 10, 6250 Kundl, Австрия.

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

Представительство «Sandoz Pharmaceuticals d.d.» 100015, г.Ташкент, ул. Ойбек, д. 24.

Телефон: +99878-147-03-35

Адрес эл. почты: adverse.event.uzbekistan@sandoz.com

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по цифровой маркировке на территории Республики Узбекистан:

Представительство «Sandoz Pharmaceuticals d.d.» 100015, г. Ташкент, ул. Ойбек, д. 24.

Телефон: +99878-147-03-35

Адрес эл. почты: info.uz@sandoz.com