

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Амоксициллин + Клавулановая кислота

Регистрационный номер: ЛП-005707

Торговое наименование: Амоксициллин + Клавулановая кислота

Международное непатентованное или группировочное наименование: амоксициллин+[клавулановая кислота]

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку.

Действующее вещество:			
Амоксициллина тригидрат в пересчете на амоксициллин	- 286,95 мг	- 573,89 мг	-1004,43 мг
	- 250,00 мг	- 500,00 мг	- 875,00 мг
Калия клавуланат + целлюлоза микрокристаллическая (1:1) в пересчете на клавулановую кислоту	- 297,82 мг	- 297,82 мг	- 297,82 мг
	- 125,00 мг	- 125,00 мг	- 125,00 мг
Вспомогательные вещества:			
Карбосиметилкрахмал натрия	- 13,00 мг	- 21,00 мг	29,00 мг
Коповидон	- 16,25 мг	26,25 мг	36,25 мг
Кремния диоксид коллоидный (аэросил)	- 6,50 мг	-10,50 мг	-10,00 мг
Магния стеарат	- 6,50 мг	-7,27 мг	-14,50 мг
Целлюлоза микрокристаллическая 302	- 22,98 мг	- 113,27 мг	- 58,00 мг
Масса ядра	- 650,00 мг	- 1050,00 мг	- 1450,00 мг
Оболочка:			
Опадрай® АМБ II 88А180021 Белый	- 33,00 мг	- 53,00 мг	- 73,00 мг
Поливиниловый спирт,	- 13,04 мг	- 20,94 мг	- 28,84 мг
Тальк	- 12,54 мг	- 20,14 мг	- 27,74 мг
Титана диоксид	- 4,95 мг	- 7,95 мг	-10,95 мг
Глицерил моноклаприлокарат/Глицериновые эфиры жирных кислот	- 1,48 мг	- 2,38 мг	- 3,28 мг
Лаурилсульфат натрия	- 0,99 мг	- 1,59 мг	- 2,19 мг
Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой	- 683,0 мг	- 1103,0 мг	- 1523,0 мг

Описание: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые. На срезе от белого до светло-желтого 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 активности амоксициллина не распространяется на микроорганизмы, которые продуцируют эти ферменты.

Клавулановая кислота является ингибитором бета-лактамаз, структурно родственным пенициллинам, обладает способностью ингибировать широкий спектр бета-лактамаз, обычно обнаруживаемых у микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспорином. 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 ингибируют клавулановую кислоту, включая различные аминокислотные последовательности, относящиеся к классам В, С, и D по классификации Ambler.
2. Изменения в пенициллин-связывающих белках, уменьшающие степень связывания антибактериального средства к мишеням. Снижение проницаемости наружной мембраны и механизмы эффлюксного насоса могут вызывать или способствовать формированию резистентности, особенно среди грамотрицательных микроорганизмов.

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

Фармакодинамические эффекты

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

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 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*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

Оба действующих вещества препарата, амоксициллин и клавулановая кислота, быстро и хорошо всасываются при приеме внутрь. Абсорбция действующих веществ оптимальна в случае приема препарата в начале приема пищи.

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

- 1 таблетку препарата амоксициллин+[клавулановая кислота] 250 мг + 125 мг (375 мг);
- 2 таблетки препарата амоксициллин+[клавулановая кислота] 250 мг + 125 мг (375 мг);
- 1 таблетку препарата амоксициллин+[клавулановая кислота] 500 мг + 125 мг (625 мг);
- 2 таблетки препарата амоксициллин+[клавулановая кислота] 875 мг + 125 мг (1000 мг);
- 500 мг амоксициллина;
- 125 мг клавулановой кислоты.

Основные фармакокинетические параметры:

Препараты	Доза (мг)	C _{max} (мкг/мл)	T _{max} (часы)	AUC (мкгг)	T _{1/2} (часы)
амоксициллин					
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
клавулановая кислота					
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 «концентрация-время».

T_{1/2} - период полувыведения.

При применении препарата 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).

Амоксициллин и клавулановая кислота не обладают высокой 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 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. За исключением риска сенсibilизации, возможной диарей или кандидоза слизистой оболочки полости рта, связанных с выделением амоксициллина и клавулановой кислоты в грудное молоко, неизвестны никакие другие негативные воздействия на младенцев, вскармливаемых грудным молоком.

Исследования репродуктивной функции у животных показали, что амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер. Однако не выявлены признаки нарушения фертильности или вреда для плода.

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-гидроксизетил)-5-оксо-1Н-пиррол-3-карбонной кислоты и 1-амино-4-гидрокси-бутан-2-она и выводится почками, через желудочно-кишечный тракт, 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 механизма. Примерно 60-70% амоксициллина и около 40-65% клавулановой кислоты выводится почками в неизменном виде в первые 6 часов после применения препарата. Одновременное введение пробенецида замедляет выведение амоксициллина, но не клавулановой кислоты.

Показания к применению

Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой показана 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*^o, *Moraxella catarrhalis*^o и *Streptococcus pyogenes*.
- инфекции нижних дыхательных путей, например, обострения хронического бронхита, долевая пневмония и бронхопневмония, обычно вызываемые *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*^o и *Moraxella catarrhalis*^o.
- инфекции мочеполового тракта, например, цистит, уретрит, пиелонефрит, инфекции женских половых органов, обычно вызываемые видами семейства *Enterobacteriaceae*^o (преимущественно *Escherichia coli*), *Staphylococcus saprophyticus* и видами рода *Enterococcus*, а также гонорея, вызываемая *Neisseria gonorrhoeae*^o.
- инфекции кожи и мягких тканей, обычно вызываемые *Staphylococcus aureus*^o, *Streptococcus pyogenes* и видами рода *Bacteroides*^o.
- инфекции костей и суставов, например, остеомиелит, обычно вызываемый *Staphylococcus aureus*^o; 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.

Инфекции, вызванные чувствительными к амоксициллину микроорганизмами, можно лечить препаратом Амоксициллин+Клавулановая кислота, поскольку амоксициллин является одним из его действующих веществ. Препарат Амоксициллин+Клавулановая кислота также показан для лечения смешанных инфекций, вызываемых микроорганизмами, чувствительными к амоксициллину, а также микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазу и чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

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 региональные 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 или другим компонентам препарата; тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) на другие бета-лактамы антибиотиков (например, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы); предшествующие эпизоды желтухи или нарушения функции печени при применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в анамнезе; детский возраст до 12 лет или с массой тела менее 40 кг; нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (для дозировки 875 мг/125 мг).

С осторожностью

У пациентов с нарушением функции печени.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность
Исследования на животных не выявили данных о вреде приема препарата в период беременности и его воздействии на эмбриональное развитие плода. В одном исследовании у женщин с преждевременным разрывом околоплодных оболочек было установлено, что профилактическое применение амоксициллина/клавулановой кислоты может быть связано с повышением риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. При беременности и в период лактации препарат применяют только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

Период грудного вскармливания

Препарат Амоксициллин+Клавулановая кислота можно применять во время грудного вскармливания, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка. За исключением возможности развития сенсибилизации, диареи или кандидоза слизистых оболочек полости рта, связанных с проникновением в грудное молоко следовых количеств действующих веществ этого препарата, никаких других неблагоприятных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не наблюдалось. В случае возникновения неблагоприятных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, необходимо прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, функции почек пациента, а также от степени тяжести инфекции. Препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота рекомендуется принимать в начале еды для оптимальной абсорбции и уменьшения возможных побочных эффектов со стороны пищеварительной системы. Минимальный курс антибактериальной терапии составляет 5 дней. Продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. Лечение не должно продолжаться более 14 дней без повторного медицинского осмотра.

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

Для лечения инфекций легкой и средней степени тяжести - 1 таблетка 250 мг+125 мг каждые 8 часов (3 раза в день).

Для лечения тяжелых инфекций и инфекций органов дыхания - 1 таблетка 500 мг+125 мг каждые 8 ч (3 раза в день) или 1 таблетка 875 мг+125 мг каждые 12 часов (2 раза в день). Поскольку таблетки комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты по 250 мг+125 мг и 500 мг+125 мг содержат одинаковое количество клавулановой кислоты -125 мг, то 2 таблетки по 250 мг+125 мг не эквивалентны 1 таблетке 500 мг+125 мг.

Пациенты с нарушением функции почек

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

КК	Режим дозирования препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота
>30 мл/мин	Коррекции режима дозирования не требуется
10-30 мл/мин	1 таблетка 500 мг+125 мг 2 раз/сут или 1 таблетка 250 мг+125 мг 2 раз/сут (в зависимости от степени тяжести заболевания).
<10 мл/мин	1 таблетка 500 мг+125 мг 1 раз/сут или 1 таблетка 250 мг+125 мг 1 раз/сут (в зависимости от степени тяжести заболевания).
Гемодиализ	1 таблетка 500 мг+125 мг в один прием каждые 24 ч. Во время сеанса диализа дополнительно 1 доза (одна таблетка) и еще одна таблетка в конце сеанса диализа (для компенсации снижения сывороточных концентраций амоксициллина и клавулановой кислоты). Или 2 таблетки 250 мг+125 мг в один прием каждые 24 часа. Во время сеанса диализа дополнительно 1 доза (одна таблетка) и еще одна таблетка в конце сеанса диализа (для компенсации снижения сывороточных концентраций амоксициллина и клавулановой кислоты).

Таблетки 875 мг+125 мг следует применять только у пациентов с КК >30 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота следует осуществлять с осторожностью. Необходимо проводить регулярный контроль функции печени. Не требует коррекции режима дозирования для *пациентов пожилого возраста*. У пожилых пациентов с нарушениями функции почек дозу следует корректировать так, как и для взрослых пациентов с нарушениями функции почек.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (частоту возникновения явлений нельзя определить на основании имеющихся данных).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто: диарея; часто: тошнота, рвота. Тошнота чаще всего наблюдается при приеме внутрь высоких доз. Если нарушения со стороны ЖКТ подтверждены, они могут быть устранены, если принимать препарат в начале еды; нечасто: нарушение пищеварения; очень редко: антибиотико-ассоциированный колит (в том числе геморрагический колит и псевдомембранозный колит), черный «волосатый» язык, гастрит, стоматит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ). Данные реакции наблюдаются у пациентов, получающих терапию бета-лактамами антибиотиками, однако их клиническая значимость неизвестна. Очень редко: гепатит и холестатическая желтуха. Данные реакции наблюдаются у пациентов, получающих терапию антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспорины. Повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности билирубина в плазме крови.

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 после завершения терапии. Нежелательные реакции, как правило, являются обратимыми. Нежелательные реакции со стороны печени могут быть тяжелыми, в исключительных редких случаях были сообщения о летальных исходах. Почти во всех случаях это были лица с серьезной сопутствующей патологией или лица, получающие одновременно потенциально гепатотоксичные препараты.

Со стороны иммунной системы: очень редко: ангионевротический отек, анафилактические реакции, аллергический васкулит, синдром сходный с сывороточной болезнью.

Со стороны крови и лимфатической системы: редко: обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения; очень редко: обратимый агранулоцитоз, анемия (в том числе обратимая гемолитическая анемия), обратимое увеличение протромбинового времени, обратимое увеличение времени кровотечения (см. Раздел «Особые указания»), зоонофилы, тромбоцитоз.

Со стороны нервной системы: нечасто: головокружение, головная боль; очень редко: судороги (могут проявляться у пациентов с нарушением функции почек, а также при приеме высоких доз препарата), обратимая гиперактивность, асептический менингит, чувство тревоги, бессонница, изменение поведения, возбуждение.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто: кожная сыпь, кожный зуд, крапивница; редко: многоформная эритематозная сыпь; очень редко: буллезный эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантематозный пустулез, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко: интерстициальный нефрит, кристаллурия (см. Раздел «Передозировка»), гематурия.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто: кандидоз кожи и слизистых оболочек.

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 нарушением функции почек, а также у тех, кто получает высокие дозы препарата.

Лечение

При возникновении симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта применяют симптоматическую терапию, уделяя особое внимание нормализации водно-электролитного баланса. Амоксициллин и клавулановая кислота могут быть удалены из кровотока путем гемодиализа. Результаты проспективного исследования с участием 51 ребенка в 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 комбинации амоксициллин+клавулановая кислота] и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает почечную канальцевую секрецию амоксициллина, поэтому одновременное применение амоксициллина+клавулановой кислоты] 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. В настоящее время в литературе нет данных об одновременном применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой и аллопуринола. Пенициллин способен замедлять выведение из организма метотрексата за счет ингибирования его почечной канальцевой секреции, поэтому одновременное применение амоксициллина+клавулановой кислоты] и метотрексата может увеличить токсичность метотрексата.

Как и другие антибактериальные препараты, комбинация амоксициллин+клавулановая кислота] может оказывать влияние на кишечную микрофлору, приводя к снижению всасывания эстрогенов из желудочно-кишечного тракта и снижению эффективности комбинированных пероральных контрацептивов. В литературе описаны редкие случаи увеличения междурядного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости одновременного применения пероральных антикоагулянтов и амоксициллина+клавулановой кислоты], следует тщательно контролировать протромбиновое время или МНО в начале применения и при отмене амоксициллина+клавулановой кислоты]. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов. У пациентов, получающих микофенолат мифетил 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.

Особые указания

Перед началом лечения необходимо собрать подробный анамнез относительно предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие вещества, вызывающие аллергические реакции у пациента.

Сообщалось о развитии серьезных и в некоторых случаях летальных реакций гиперчувствительности (включая анафилактические и тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи) на пенициллины. Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллины. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение амоксициллином+клавулановой кислотой и назначить надлежащую альтернативную терапию. При развитии серьезных анафилактических реакций следует незамедлительно ввести пациенту эпинефрин. Могут потребоваться также кислородотерапия, внутривенное введение глюкокортикостероидов и обеспечение проходимости дыхательных путей, включающее интубацию.

В случае возникновения кожных аллергических реакций лечение комбинацией амоксициллин+клавулановая кислота] необходимо прекратить. Не рекомендуется назначение амоксициллина с клавулановой кислотой при подозрении на инфекционный мононуклеоз, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызвать кореподобную кожную сыпь, что затрудняет диагностику заболевания.

Длительное лечение амоксициллином с клавулановой кислотой в некоторых случаях 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 появлением диареи во время или после применения антибиотиков. Если диарея длительная или имеет выраженный характер, или пациент испытывает спазмы в животе, прием препарата следует немедленно прекратить и провести обследование пациента. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

В целом, амоксициллин+клавулановая кислота] хорошо переносится и обладает свойственной всем пенициллинам низкой токсичностью. Во время длительной терапии амоксициллином с клавулановой кислотой рекомендуется периодически оценивать функцию органов и систем, в том числе почек, печени и системы кровообращения.

У пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой совместно с непрямыми (пероральными) антикоагулянтами, в редких случаях отмечалось увеличение величины протромбинового времени (повышение МНО). При совместном назначении непрямыми (пероральными) антикоагулянтов и комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой необходим контроль соответствующих показателей. Для поддержания необходимого эффекта пероральных антикоагулянтов может потребоваться коррекция их дозы. У пациентов со сниженным диурезом в очень редких случаях наблюдалась 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»).

Применение амоксициллина+клавулановой кислоты] внутри 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 глюкоксидантный 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. **Злоупотребление и лекарственная зависимость.** Не наблюдалось лекарственной зависимости, привыкания и реакций эйфории, связанных с употреблением амоксициллина+клавулановой кислоты].

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг + 125 мг, 500 мг + 125 мг, 875 мг + 125 мг.

По 7 или 8 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 контурной ячейковой упаковке с пакетином с силикагелем в упаковке из комбинированного материала.

По 2 упаковки из комбинированного материала вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 5 таблеток во флакон полипропиленовый, закупоренном крышкой из полиэтилена высокого давления с силикагелем и контролем первого вскрытия вместимостью 250, укупоренном крышкой из полиэтилена высокого давления с силикагелем. 1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ЗАО «ЛЕККО», Россия

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский,

ул. Заводская, стр. 278.

Производитель/организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «ЛЕККО», Россия

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский,

ул. Заводская, стр. 277;

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский,

ул. Заводская, стр. 279;

тел./факс (49243) 71 5 52.