

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС

Международное непатентованное или группировочное наименование: амоксициллин
+ клавулановая кислота

Лекарственная форма: таблетки диспергируемые

Состав.

Одна таблетка 125 мг + 31,25 мг содержит:

Действующие вещества: амоксициллина тригидрат в пересчете на амоксициллин – 143,47 мг (125,00 мг); калия клавуланат + целлюлоза микрокристаллическая (1:1) в пересчете на клавулановую кислоту - 74,46 мг (31,25 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 302 - 21,77 мг; кросповидон – 50,30 мг; ванилин - 0,25 мг; сахарин - 2,25 мг; магния стеарат - 1,25 мг; ароматизатор абрикосовый - 2,25 мг.

Одна таблетка 250 мг + 62,5 мг содержит:

Действующие вещества: амоксициллина тригидрат в пересчете на амоксициллин – 286,95 мг (250,00 мг); калия клавуланат + целлюлоза микрокристаллическая (1:1) в пересчете на клавулановую кислоту - 148,91 мг (62,50 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 302 – 43,54 мг; кросповидон - 100,60 мг; ванилин - 0,50 мг; сахарин - 4,50 мг; магния стеарат - 2,50 мг; ароматизатор абрикосовый - 4,50 мг.

Одна таблетка 500 мг + 125 мг содержит:

Действующие вещества: амоксициллина тригидрат в пересчете на амоксициллин – 573,89 мг (500,00 мг); калия клавуланат + целлюлоза микрокристаллическая (1:1) в пересчете на клавулановую кислоту - 297,82 мг (125,00 мг).



Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 302 – 87,09 мг; кросповидон - 201,20 мг; ванилин - 1,00 мг; сахарин - 9,00 мг; магния стеарат - 5,00 мг; ароматизатор абрикосовый - 9,00 мг.

Одна таблетка 875 мг + 125 мг содержит:

Действующие вещества: амоксициллина тригидрат в пересчете на амоксициллин - 1004,43 мг (875,00 мг); калия clavulanat + целлюлоза микрокристаллическая (1:1) в пересчете на clavulanовую кислоту - 297,82 мг (125,00 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 302 - 1,70 мг; кросповидон - 421,51 мг; ванилин - 1,00 мг; сахарин - 16,11 мг; магния стеарат - 7,43 мг; ароматизатор мандариновый - 9,00 мг, ароматизатор лимонный - 11,00 мг.

Описание:

Таблетки от белого до светло-желтого цвета, овальные, двояковыпуклые с риской с одной стороны, допускается мраморность и наличие единичных коричневых вкраплений – для дозировки 125 мг + 31,25 мг.

Таблетки от белого до светло-желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, допускается мраморность и наличие единичных коричневых вкраплений - для дозировки 250 мг + 62,5 мг, 500 мг + 125 мг, 875 мг + 125 мг.

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 родственной 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 ЭКСПРЕСС 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^{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*².

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 burnetti
Mycoplasma spp.

¹ - для данных видов микроорганизмов клиническая эффективность комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой была продемонстрирована в клинических исследованиях.

² - штаммы этих видов бактерий не продуцируют β-лактамазы. Чувствительность при монотерапии амоксициллином позволяет предполагать аналогичную чувствительность к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

Фармакокинетика

Всасывание

Амоксициллин и клавулановая кислота полностью диссоциируют в водном растворе при физиологических значениях pH. Оба действующих компонента препарата, амоксициллин и клавулановая кислота, быстро и хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после перорального приема. Абсорбция действующих веществ оптимальна в начале приема пищи. Биодоступность амоксициллина и клавулановой кислоты при приеме внутрь высокая. После однократного приема фиксированной комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты (500 мг + 125 мг) максимальная концентрация амоксициллина в плазме крови создается через 1,5 часа (1,0-2,5 ч), и составляет 7,19±2,26 мкг/мл (C_{max}), клавулановой кислоты - через 1,5 ч (1,0-2,0 ч), составляя 2,4±0,83 мкг/мл.

ПФК (показатель «площадь под фармакокинетической кривой») амоксициллина и клавулановой кислоты составляет $53,5 \pm 8,87$ мкг*ч/л и $15,72 \pm 3,86$ мкг*ч/л, соответственно. Плазменные концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты, достигаемые при применении амоксициллин/клавуланата, схожи с таковыми при пероральном приеме эквивалентных доз амоксициллина и клавулановой кислоты по отдельности.

Распределение

Приблизительно около 18 % амоксициллина и 25 % клавулановой кислоты связывается с белками плазмы крови. Кажущийся объем распределения составляет 0,3-0,4 л/кг для амоксициллина и около 0,2 л/кг для клавулановой кислоты. Амоксициллин плохо распределяется в спинномозговую жидкость.

В исследованиях на животных кумуляции компонентов препарата в тканях организма не выявлено.

Как и большинство пенициллинов, амоксициллин проникает в грудное молоко. Клавулановая кислота также обнаруживается в грудном молоке в следовых концентрациях. Амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер.

Метаболизм

10-25 % от начальной дозы амоксициллина выводится почками в виде неактивного метаболита (пенициллоевой кислоты). Клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму и выводится почками, кишечником, а также с выдыхаемым воздухом в виде диоксида углерода.

Выведение

После однократного приема фиксированной комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты (500 мг + 125 мг) период полувыведения амоксициллина составляет $1,15 \pm 0,20$ ч, клавулановой кислоты – $0,98 \pm 0,12$ ч, общий клиренс – около 25 л/ч. Приблизительно 60-70 % амоксициллина и около 40-65 % клавулановой кислоты выводится почками в неизменном виде в течение первых 6 часов после приема 1 таблетки препарата 500/125 мг. Наибольшее количество клавулановой кислоты экскретируется в течение первых 2 часов после приема. В различных исследованиях было показано, что в течение 24 часов через почки выводится до 50-85 % амоксициллина и до 27-60 % клавулановой кислоты.

Одновременный прием пробенецида задерживает выведение амоксициллина, но не влияет на экскрецию почками клавулановой кислоты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Фармакокинетика в особых случаях

Возрастные особенности

Период полувыведения амоксициллина у детей от 3 месяцев до 2 лет не отличается от такового у детей старшего возраста и взрослых. Детям первой недели жизни (в том числе недоношенным) не следует назначать препарат более 2 раз в день из-за незрелости почечного пути элиминации. Из-за возможного снижения функции почек подбор дозы препарата для пожилых пациентов следует производить с осторожностью. Может потребоваться контроль функции почек.

Половые особенности

При пероральном приеме амоксициллин/клавулановой кислоты здоровыми мужчинами и женщинами не установлено значимого влияния пола пациента на фармакокинетику действующих компонентов препарата.

Нарушение функции почек

Суммарный клиренс амоксициллин/клавулановой кислоты уменьшается пропорционально снижению почечной функции. Особенно заметно нарушается клиренс амоксициллина, поскольку почками экскретируется большая его часть. Таким образом, при нарушении функции почек следует корректировать дозу препарата во избежание избыточной концентрации амоксициллина и для поддержания необходимого уровня клавулановой кислоты.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени препарат следует назначать с осторожностью. Необходимо регулярно контролировать функцию печени.

Показания к применению

Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой показана для лечения бактериальных инфекций следующих локализаций, 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**, при необходимости возможно проведение длительной терапии;
- 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 амоксициллину (см. также раздел «Фармакологические свойства»). Инфекции, вызванные чувствительными к амоксициллину микроорганизмами, можно лечить препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС, поскольку амоксициллин является одним из его действующих компонентов. Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС также показан для лечения смешанных инфекций, обусловленных микроорганизмами, чувствительными к амоксициллину, а также микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазу, 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 локальные данные по чувствительности. В случае необходимости следует проводить сбор микробиологических образцов и анализ на бактериологическую чувствительность.

Противопоказания

- гиперчувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, другим пенициллинам или любому другому компоненту препарата;
- наличие в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) к другим бета-лактамным антибиотикам (например, к цефалоспорином, карбапенемам или монобактамам);
- наличие в анамнезе развития желтухи или печеночной недостаточности вследствие приема амоксициллина/клавулановой кислоты;
- детский возраст до 1 года и/или массой тела до 10 кг (из-за невозможности дозирования лекарственной формы у данной категории пациентов).

Препарат в дозе 875 мг+125 мг противопоказан детям до 12 лет или при массе тела менее 40 кг; при нарушении функции почек (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин).

С осторожностью

Тяжелая печеночная недостаточность, заболевания желудочно-кишечного тракта (в т.ч. колит в анамнезе, связанный с применением пенициллинов), хроническая почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В исследованиях репродуктивной функции у животных пероральное и парентеральное введение препарата амоксициллин + клавулановая кислота 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 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 ЭКСПРЕСС можно применять во время грудного вскармливания. За исключением возможности развития сенсibilизации, диареи или кандидоза слизистых оболочек полости рта, связанных с проникновением в грудное молоко следовых количеств действующих веществ этого препарата, никаких других неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, не наблюдалось. В случае возникновения неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, необходимо прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, функции почек пациента, а также от степени тяжести инфекции. Для снижения потенциально возможных нарушений со стороны ЖКТ и для оптимизации всасывания,

препарат следует принимать в начале приема пищи. Таблетку проглатывают целиком, запивая стаканом воды, или растворяют ее в половине стакана воды (минимум 30 мл), тщательно размешивая перед употреблением.

Минимальный курс антибактериальной терапии составляет 5 дней.

Лечение не должно продолжаться более 14 дней без пересмотра клинической ситуации. При необходимости возможно проведение ступенчатой терапии (вначале парентеральное введение амоксициллина + клавулановой кислоты с последующим переходом на пероральный прием).

Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела ≥ 40 кг препарат назначают по 500 мг/125 мг 3 раза/сутки или по 875 мг/125 мг 2 раза/сутки.

Максимальная суточная доза не должна превышать 2400 мг/600 мг в сутки.

Детям в возрасте от 1 года до 12 лет с массой тела от 10 до 40 кг режим дозирования устанавливается индивидуально исходя из клинической ситуации и степени тяжести инфекции.

Рекомендованная суточная доза составляет от 20 мг/5мг/кг в сутки до 60 мг/15мг/кг в сутки и делится на 2-3 приема. Клинических данных по применению амоксициллина/клавулановой кислоты в соотношении 4:1 в дозах > 40 мг/10мг/кг в сутки у детей младше двух лет нет. Максимальная суточная доза для детей составляет 60 мг/15 мг/кг в сутки.

Низкие дозы препарата рекомендованы для лечения инфекций кожи и мягких тканей, а также рецидивирующего тонзиллита; высокие дозы препарата рекомендованы для лечения таких заболеваний, как средний отит, синусит, инфекции нижних дыхательных путей и мочевыводящих путей, инфекции костей и суставов.

Недостаточно клинических данных для рекомендации применения препарата в дозе более 40 мг/10 мг/кг/сут в 3 приема (соотношение 4:1) у детей младше 2 лет. Примерная схема дозирования препарата у пациентов детского возраста представлена в таблице ниже:

| Вес ребенка, кг | Возраст (примерно) | Применение низких доз препарата | Применение высоких доз препарата |
|-----------------|--------------------|--|---|
| 10-12 | 1-2 года | 2 раза в день по 1 таблетке 125 мг/ 31,25 мг | 3 раза в день по 1 таблетке 125 мг/ 31,25 мг* |
| 12-15 | 2-4 года | 3 раза в день по 1 таблетке 125 мг/ 31,25 мг | 3 раза в день по 1 таблетке 250 мг/62,5 мг |
| 15-20 | 4-6 лет | 3 раза в день по 1 | 3 раза в день по 1 |

| | | | |
|-------|-----------|---|---|
| | | таблетке 250 мг/62,5 мг | таблетке 250 мг/62,5 мг или 2 раза в день по 500 мг/125 мг |
| 20-30 | 6-10 лет | 3 раза в день по 1 таблетке 250 мг/62,5 мг | 2 раза в день по 1 таблетке 500 мг/125 мг |
| 30-40 | 10-12 лет | 2 раза в день по 1 таблетке 500 мг/125 мг | 3 раза в день по 1 таблетке 500 мг/125 мг |
| ≥40 | ≥12 лет | 3 раза в день по 1 таблетке 500 мг/125 мг | 3 раза в день по 1 таблетке 500 мг/125 мг |

*недостаточно клинических данных для рекомендации применения препарата в дозе более 40 мг/10 мг/кг/ сутки в 3 приема (соотношение 4:1) у детей младше 2 лет.

У детей в возрасте ≤ 6 лет предпочтительно принимать препарат в растворенном виде.

Особые группы пациентов

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

У пациентов с почечной недостаточностью выведение клавуланой кислоты и амоксициллина через почки замедленно. В зависимости от тяжести почечной недостаточности общая доза препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (выраженная в дозе амоксициллина) не должна превышать количества, представленные в таблице.

Таблетки 875 мг/125 мг следует применять только пациентам с клиренсом креатинина более 30 мл/мин, при этом корректировки режима дозирования не требуется.

| Клиренс креатинина | Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела ≥ 40 кг | Детям в возрасте от 1 года до 12 лет с массой тела от 10 кг до 40 кг |
|--------------------|--|--|
| >30 мл/мин | Коррекция режима дозирования не требуется | Коррекция режима дозирования не требуется |
| 10-30мл/мин | 500 мг/125 мг 2 раза в сутки | 15 мг/3,75 мг/кг 2 раза в |

| | | |
|------------|--|---|
| | | сутки (максимум 500 мг/125 мг 2 раза в сутки) |
| <10 мл/мин | 500 мг/125 мг 1 раз в сутки | 15 мг/3,75 мг/кг 1 раз в сутки (максимум 500 мг/125 мг 1 раз в сутки) |
| Гемодиализ | 500 мг/125 мг в сутки, плюс дополнительно 500 мг/125 мг во время и после диализа | 15 мг/3,75 мг/кг 1 раз в сутки, плюс дополнительно 15 мг/3,75 мг/кг перед и после диализа |

В большинстве случаев, по возможности, следует отдавать предпочтение парентеральной терапии.

Пациенты, находящие на гемодиализе

Коррекция режима дозирования основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина, представлена в таблице.

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* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$) *неизвестно* (не может быть установлена на основании имеющихся данных). 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;

неизвестно: избыточный рост нечувствительных микроорганизмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко: обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения;

неизвестно: обратимый агранулоцитоз и обратимая гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени.

Нарушения со стороны иммунной системы:

неизвестно: ангионевротический отек, анафилактические реакции, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит; острый коронарный синдром, ассоциированный с гиперчувствительностью (синдром Коуниса).

Нарушения со стороны нервной системы:

нечасто: головокружение, головная боль.

неизвестно: обратимая гиперактивность, асептический менингит, судороги в случаях нарушения функции почек или передозировки препарата (см. разделы «Способ применения и дозы», «Передозировка», «Особые указания»).

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 ЭКСПРЕСС в начале приема пищи.

нечасто: нарушение пищеварения;

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

нечасто: умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы (АСТ и/или АЛТ). Данная реакция наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамами антибиотиками, однако клиническая значимость ее неизвестна;

неизвестно: гепатит и холестатическая желтуха. Данные реакции наблюдаются у пациентов, получающих терапию антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспорины.

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, обратимы. Нежелательные реакции со стороны печени могут быть тяжелыми, в исключительно редких случаях были сообщения о летальных исходах. Почти во всех случаях это были лица 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;

неизвестно: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП), лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

В случае возникновения кожных аллергических реакций лечение препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС необходимо прекратить.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

неизвестно: интерстициальный нефрит, кристаллурия (см. раздел «Передозировка»).

Передозировка

Симптомы

Могут наблюдаться симптомы со стороны ЖКТ и нарушения водно-электролитного баланса. Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводящая к развитию почечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»).

Могут наблюдаться судороги у пациентов с нарушениями функции почек, а также у тех, кто получает высокие дозы препарата (см. раздел «Способ применения и дозы», «Побочное действие», «Особые указания»).

Лечение

Симптомы со стороны ЖКТ - симптоматическая терапия, уделяя особое внимание нормализации водно-электролитного баланса. Амоксициллин и клавулановая кислота могут быть удалены из кровотока путем гемодиализа.

Результаты проспективного исследования, которое было проведено с участием 51 ребенка в токсикологическом центре, показали, что введение амоксициллина в дозе менее чем 250 мг/кг не приводило к значимым клиническим симптомам и не требовало промывания желудка.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает канальцевую секрецию амоксициллина, и поэтому одновременное применение препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС 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. В настоящее время в литературе нет данных 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 ЭКСПРЕСС и метотрексата может увеличить токсичность метотрексата.

Как и другие антибактериальные препараты, препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС 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 ЭКСПРЕСС с антикоагулянтами протромбиновое время или МНО должны тщательно контролироваться при назначении или отмене препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС, 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.

Особые указания

Перед началом лечения препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие вещества, вызывающие аллергическую реакцию у пациента.

Описаны серьезные, а иногда и летальные, реакции гиперчувствительности (включая анафилактические и тяжелые кожные нежелательные реакции) 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 препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС и начать соответствующую альтернативную терапию.

В случае, если доказано, что инфекция вызвана чувствительными к амоксициллину организмами, следует рассмотреть возможность замены комбинации амоксициллин/клавулановая кислота на амоксициллин в соответствии с официальными клиническими рекомендациями.

Амоксициллин/клавулановая кислота не подходит для применения в случаях, когда высок риск того, что предполагаемые патогенные микроорганизмы обладают пониженной чувствительностью или резистентностью к бета-лактамам, которая не обусловлена бета-лактамазами, восприимчивыми к ингибированию клавулановой кислотой.

Амоксициллин/клавулановую кислоту не следует применять для терапии инфекций, вызванных резистентным к пенициллину штаммами *S. pneumoniae*.

Острый коронарный синдром, ассоциированный с гиперчувствительностью (синдром Коуниса)

В редких случаях сообщалось о реакциях гиперчувствительности во время лечения амоксициллином (острый коронарный синдром, ассоциированный с гиперчувствительностью), в этих случаях необходимо отменить препарат и назначить соответствующее лечение.

У пациентов с нарушением функции почек, а также при приеме высоких доз препарата могут наблюдаться судороги (см. раздел «Побочные действия»).

В случае подозрения на инфекционный мононуклеоз не следует применять препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызывать экзантему (кореподобную кожную сыпь).

Одновременное применение аллопуринола во время лечения амоксициллином может повышать вероятность возникновения кожных аллергических реакций.

Длительное лечение препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

Возникновение в начале лечения генерализованной эритемы с лихорадкой, сопровождаемой образованием пустул, может быть симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза (ОГЭП). Такая реакция требует отмены препарата, содержащего амоксициллин/клавулановую кислоту, и является противопоказанием к последующему применению препаратов амоксициллина.

Препараты, содержащие амоксициллин/клавулановую кислоту, следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени.

Нежелательные явления со стороны печени наблюдались, главным образом, у мужчин и пациентов пожилого возраста и могут быть связаны с длительной терапией. Данные нежелательные явления очень редко наблюдаются у детей. Во всех популяциях перечисленные признаки и симптомы обычно встречаются в процессе или вскоре после окончания терапии, однако в некоторых случаях могут не проявляться в течение нескольких недель после завершения терапии. Они, как правило, обратимы. Нежелательные явления со стороны печени могут быть тяжелыми, в исключительно редких случаях сообщалось о смертельных исходах. Почти во всех случаях это были пациенты с серьезным сопутствующим заболеванием или пациенты, одновременно получающие препараты, потенциально влияющие на печень.

Описаны случаи возникновения псевдомембранозного колита при приеме антибиотиков, степень тяжести которого может варьировать от легкой до угрожающей жизни. Поэтому важно учитывать возможность развития псевдомембранозного колита у пациентов с диареей во время или после применения антибиотиков. При возникновении антибиотик-ассоциированного колита следует немедленно прекратить лечение комбинацией амоксициллин/клавулановая кислота, обратиться к врачу и начать соответствующее лечение. Препараты, угнетающие перистальтику, противопоказаны в данной ситуации. Во время длительной терапии препаратом Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС рекомендуется периодически оценивать функцию почек, печени и кроветворения.

У пациентов, получающих комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, 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 корректировка их дозы.

У пациентов с нарушением функции почек дозу препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС следует снижать соответственно степени нарушения (см. раздел «Способ применения и дозы» - Пациенты с нарушением функции почек).

У пациентов со сниженным диурезом очень редко возникает кристаллурия, преимущественно при парентеральной терапии. Во время ведения высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для уменьшения вероятности образования кристаллов амоксициллина (см. раздел «Передозировка»). У пациентов с катетерами мочевого пузыря следует регулярно проверять их проходимость. Прием препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС 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 глюкозоксидационный 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 теста Плателия *Aspergillus* ИФА компании Bio-Rad Laboratories у пациентов, получавших комбинацию амоксициллин/клавулановая кислота, у которых впоследствии не была обнаружена *Aspergillus* инфекция. При проведении теста Плателия *Aspergillus* ИФА сообщалось о перекрестных реакциях с полисахаридами и полифуранами, не характерными для рода *Aspergillus*. В связи с этим, положительные результаты анализа теста Плателия *Aspergillus* ИФА у пациентов, получавших комбинацию амоксициллин/клавулановая кислота, следует интерпретировать с осторожностью и подтверждать другими диагностическими методами.

В одной диспергируемой таблетке Амоксициллин + Клавулановая кислота 125 мг/31,25 мг содержится 0,16 ммоль (6,13 мг) калия, в 250 мг/62,5 мг - 0,32 ммоль (12,3 мг), в 500 мг/125 мг - 0,64 ммоль (24,53 мг), 875 мг /125 мг - 0,64 ммоль (25 мг).

Прием калия более 1 ммоль в сутки требует особого внимания у пациентов со сниженной функцией почек и у находящихся на контролируемой калиевой диете.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований, посвященных изучению влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, не проводилось. Поскольку препарат может вызывать побочные эффекты (например, аллергические реакции, головокружение, судороги) (см. раздел «Побочное действие»), необходимо предупредить пациентов о мерах предосторожности при управлении транспортным средством или работе с движущимися механизмами.

Форма выпуска

Таблетки диспергируемые, 125 мг + 31,25 мг, 250 мг + 62,5 мг, 500 мг + 125 мг и 875 мг + 125 мг.

По 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке из композиционного материала полиамид/алюминий/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

1 контурную ячейковую упаковку с пакетиком с силикагелем помещают в упаковку из комбинированного материала.

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

По 14 таблеток 125 мг + 31,25 мг, 250 мг + 62,5 мг во флаконе полипропиленовом, укупоренном крышкой из полиэтилена высокого давления с силикагелем и контролем первого вскрытия.

По 10 таблеток 500 мг + 125 мг во флаконе полипропиленовом, укупоренном крышкой из полиэтилена высокого давления с силикагелем и контролем первого вскрытия.

По 5 таблеток 875 мг + 125 мг во флаконе полипропиленовом, укупоренном крышкой из полиэтилена высокого давления с силикагелем и контролем первого вскрытия.

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому 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.

Использовать в течение 30 дней после вскрытия упаковки из комбинированного материала.

Не применять по истечении срока годности.

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.

Представитель ЗАО «ЛЕККО»



Е.В. Толстова

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005322-010719
СОГЛАСОВАНО

Пролито и пронумеровано и
скреплено печатью № _____ листа(ов).
Представитель ЗАО «ЛЕЖКО»

Стрельцова Т.М. *Т.М. Стрельцова*
М.П.

«13» *13* 2019 года

