

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «27» ноября 2015 г.
№1326

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Аугментин®**

Торговое название
Аугментин®

Международное непатентованное название
Нет

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг/125 мг и 875 мг/125 мг

Состав
Одна таблетка содержит
активные вещества: амоксициллин (в виде амоксициллина тригидрата)
500 мг или 875 мг;
кислота клавулановая (в виде калия клавуланата) 125 мг,
вспомогательные вещества: магния стеарат, натрия крахмала гликолят
тип А, кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза
микрокристаллическая,
состав оболочки: титана диоксид (Е 171), гипромеллоза (5 cps),
гипромеллоза (15 cps), макрогол 4000, макрогол 6000, масло силиконовое
(диметикон 500).

Описание
Таблетки 500 мг/125 мг
Таблетки, покрытые оболочкой, овальной формы от белого до беловатого
цвета, с гравировкой «А С» и риской на одной стороне и гладкие с другой
стороны.
Таблетки 875 мг/125 мг
Таблетки, покрытые оболочкой, овальной формы от белого до беловатого
цвета, с риской на одной стороне и гравировкой «А С» с обеих сторон
таблетки.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные препараты для системного использования.

Пенициллины в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз. Клавулановая кислота + амоксициллин.

Код АТХ J01CR02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Амоксициллин и клавуланат хорошо растворяются в водных растворах с физиологическим значением рН, оба вещества быстро и полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта после перорального приема. Всасывание амоксициллина и клавулановой кислоты оптимально в случае приема препарата в начале еды. После приема препарата внутрь его биодоступность составляет 70 %. Профили обоих компонентов препарата схожи и достигают пиковой концентрации в плазме (T_{max}) примерно за 1 час. Концентрация амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке крови одинакова как в случае совместного применения амоксициллина и клавулановой кислоты, так и каждого компонента по отдельности.

Распределение

Связывание амоксициллина и клавулановой кислоты с белками плазмы умеренное: 25 % для клавулановой кислоты и 18 % для амоксициллина.

Видимый объем распределения составляет около 0,3-0,4 л/кг для амоксициллина и около 0,2 л/кг для клавулановой кислоты.

После в/в введения терапевтические концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты достигаются в разных органах и тканях, интерстициальной жидкости (легких, органах брюшной полости, желчном пузыре, жировой, костной и мышечной тканях, плевральной, синовиальной и перитонеальной жидкостях, коже, желчи, гнойном отделяемом, мокроте). Амоксициллин и клавулановая кислота практически не проникают в спинномозговую жидкость.

Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, выделяется с грудным молоком. В грудном молоке также обнаружены следовые количества клавулановой кислоты. За исключением риска сенсibilизации, амоксициллин и клавулановая кислота не оказывают негативного влияния на здоровье младенцев, вскармливаемых грудным молоком. Амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер.

Метаболизм

Амоксициллин частично выделяется с мочой в виде неактивной пенициллиновой кислоты в количестве, эквивалентном 10-25% от принятой дозы. Клавулановая кислота в организме подвергается интенсивному метаболизму и выделяется с мочой и калом, а также в виде углекислого газа через выдыхаемый воздух.

Элиминация

Амоксициллин выводится, главным образом, почками, тогда как клавулановая кислота – посредством как почечного, так и внепочечного механизмов. После однократного приема внутрь одной таблетки 250 мг/125 мг или 500 мг/125 мг приблизительно 60-70 % амоксициллина и 40-65 % клавулановой кислоты в течение первых 6 ч. выводится с мочой в неизмененном виде.

Различные исследования подтвердили, что экскреция с мочой составляет 50-85% для амоксициллина и 27-60% для клавулановой кислоты в течение 24 часов. В отношении клавулановой кислоты максимальное количество выводится в течение первых 2 часов после приема.

Сопутствующее использование пробенецида замедляет почечную экскрецию амоксициллина, но не замедляет выведение с почками клавулановой кислоты.

Фармакодинамика

Аугментин® – это комбинированный антибиотик, содержащий амоксициллин и клавулановую кислоту, с широким спектром бактерицидного действия, устойчивый к бета-лактамазе.

Амоксициллин – это полусинтетический антибиотик (бета-лактамный), широкого спектра действия, активный в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Бактерицидный механизм действия амоксициллина заключается в ингибировании биосинтеза пептидогликанов клеточной стенки бактерии, что приводит к лизису и гибели бактериальной клетки.

Амоксициллин чувствителен к разрушению бета-лактамазой, продуцируемой устойчивыми бактериями, и поэтому спектр активности одного только амоксициллина не включает микроорганизмы, продуцирующие эти ферменты.

Клавулановая кислота – это бета-лактамаз, по химической структуре близкий к пенициллинам, который обладает способностью инактивировать энзимы бета-лактамаз микроорганизмов, проявляющих резистентность к пенициллинам и цефалоспорином, тем самым предотвращая инактивацию амоксициллина. Бета-лактамазы продуцируются многими грамположительными и грамотрицательными бактериями. Клавулановая кислота блокирует действие ферментов, восстанавливая чувствительность бактерий к амоксициллину. В частности, она обладает высокой активностью в отношении плазмидных бета-лактамаз, с которыми часто связана лекарственная резистентность, но менее эффективна в отношении хромосомных бета-лактамаз I типа.

Присутствие клавулановой кислоты в составе Аугментина® защищает амоксициллин от разрушающего действия бета-лактамаз и расширяет его спектр антибактериальной активности с включением в него микроорганизмов, обычно резистентных к другим пенициллинам и цефалоспорином. Клавулановая кислота в виде монопрепарата не оказывает клинически значимого антибактериального эффекта.

Механизм развития резистентности

Существует 2 механизма развития резистентности к Аугментину®:

- инактивация бактериальными бета-лактамазами, которые нечувствительны к воздействию клавулановой кислоты, включая классы В, С, D

- деформация пенициллин-связывающего белка, что приводит к уменьшению аффинности антибиотика по отношению к микроорганизму. Непроницаемость бактериальной стенки, а также механизмы помпы могут вызывать или способствовать развитию резистентности, особенно у грамотрицательных микроорганизмов.

Аугментин® оказывает бактерицидное действие на следующие микроорганизмы:

Грамположительные аэробы: *Bacillus anthracis*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus* (чувствительные к метициллину), коагулаза-негативные стафилококки (чувствительные к метициллину), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*¹, *Streptococcus pyogenes* и другие бета-гемолитические стрептококки, группа *Streptococcus viridans*,

Грамотрицательные аэробы: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*

анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella spp.*

Микроорганизмы с возможной приобретенной резистентностью

Грамположительные аэробы: *Enterococcus faecium**

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

Микроорганизмы с природной резистентностью:

грамотрицательные аэробы: *Acinetobacter species*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter species*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia species*, *Pseudomonas species*, *Serratia species*, *Stenotrophomonas maltophilia*;

прочие: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*.

¹ За исключением штаммов *Streptococcus pneumoniae*, резистентных к пенициллинам

* Природная чувствительность при отсутствии приобретенной резистентности

Показания к применению

- острый бактериальный синусит (при подтвержденном диагнозе)
- острое воспаление среднего уха (острый отит)
- обострение хронического бронхита (при подтвержденном диагнозе)
- внебольничная пневмония
- инфекции мочеполового тракта (цистит, пиелонефрит)
- инфекции кожи и мягких тканей (в частности, целлюлит, укусы животных, острые абсцессы и флегмоны челюстно-лицевой области)

- инфекции костей и суставов (в частности, остеомиелит)

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по соответствующему применению антибактериальных средств.

Способ применения и дозы

Чувствительность к Аугментину® может варьировать от географического местоположения и времени. Перед назначением препарата по возможности необходимо оценить чувствительность штаммов в соответствии с местными данными и определить чувствительность путем забора и анализа образцов у конкретного пациента, особенно в случае тяжелых инфекций.

Аугментин® может применяться для лечения инфекций, вызываемых амоксициллин-чувствительными микроорганизмами, и смешанных инфекций, вызываемых амоксициллин – и клавуланат-чувствительными штаммами, продуцирующими бета-лактамазу.

Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, функции почек, инфекционных агентов, а также от степени тяжести инфекции.

Для снижения потенциального риска влияния на желудочно-кишечный тракт, Аугментин® рекомендуется принимать вместе с пищей, в начале еды для его максимальной абсорбции. Время проводимой терапии зависит от ответа пациента на проводимое лечение. Некоторые патологии (в частности, остеомиелит) могут потребовать более длительного курса. Лечение не следует продолжать более 14 дней без повторной оценки состояния больного. При необходимости возможно проведение ступенчатой терапии (вначале внутривенное введение препарата с последующим переходом на пероральный прием).

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

Легкое и среднетяжелое течение инфекции (стандартная доза)	1 таблетка 500 мг/125 мг 2-3 раза в сутки <i>или</i> 1 таблетка 875 мг/125 мг 2 раза в сутки
Тяжелые инфекции (отит, синусит, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочеполового тракта)	1-2 таблетки 500 мг/125 мг 3 раза в сутки <i>или</i> 1 таблетка 875 мг/125 мг 2 или 3 раза в сутки

Максимальная суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет, применяющих таблетки дозировкой 500 мг/125 мг, составляет 1500 мг амоксициллина/375 мг кислоты клавулановой. Для таблеток дозировкой 875 мг/125 мг максимальная суточная доза равна 1750 мг амоксициллина/250 мг кислоты клавулановой (при приеме 2 раза в день) или 2625 мг амоксициллина/375 мг кислоты клавулановой (при приеме 3 раза в день).

Дети младше 12 лет или с массой тела менее 40 кг

Данная лекарственная форма не предназначена для детей младше 12 лет или детей с массой тела менее 40 кг. Таким детям назначают Аугментин® в виде суспензии для приема внутрь.

Пациенты с нарушением функции почек

Корректировка доз основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина и значении клиренса креатинина.

Взрослые

Клиренс креатинина	Режим дозирования Аугментина®
>30 мл/мин	Корректировка дозы не требуется
10-30 мл/мин	1 таблетка 500 мг/125 мг 2 раза в сутки
< 10 мл/мин	1 таблетка 500 мг/125 мг 1 раз в сутки

Таблетки с дозировкой 875 мг/125 мг следует применять только у пациентов с клиренсом креатинина >30 мл/мин.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Корректировка доз основана на максимальной рекомендуемой дозе амоксициллина.

Взрослые: 1 таблетка 500 мг/125 мг каждые 24 ч. **Дополнительно** назначается 1 доза во время сеанса диализа и еще одна доза – в конце сеанса диализа (для компенсации снижения сывороточных концентраций амоксициллина и клавулановой кислоты).

Таблетки с дозировкой 875 мг/125 мг следует применять только у пациентов с клиренсом креатинина >30 мл/мин.

Пациенты с нарушениями функции печени

Лечение проводят с осторожностью; регулярно осуществляют мониторинг функции печени.

Пожилые пациенты

Снижать дозу Аугментина® не нужно; дозы такие же, как для взрослых. У пожилых пациентов с нарушениями функции почек дозу следует корректировать так, как это указано выше для взрослых с нарушениями функции почек.

Побочные действия

Побочные действия, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и в постмаркетинговом периоде, представлены ниже и перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости.

Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи), *неизвестно* (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Часто

- кандидоз кожных и слизистых покровов
- тошнота, рвота, диарея

Тошнота чаще встречается при применении высоких доз препарата. Для снижения степени проявления рекомендуется принимать суспензию в начале приема пищи.

Нечасто

- головокружение, головная боль
- диспепсия
- умеренное повышение уровня печеночных ферментов АЛТ/АСТ
- кожная сыпь, зуд, крапивница

Редко

- обратимая лейкопения (включая нейтропению)
- тромбоцитопения
- мультиформная эритема

Очень редко

- антибиотико-ассоциированный колит (включая псевдомембранозный и геморрагический)
- черный волосатый язык (хроническая гиперплазия нитевидных сосочков языка)
- обратимое поверхностное окрашивание зубной эмали (легко удаляется при чистке щеткой). Соблюдение гигиены полости рта помогает предотвратить окрашивание зубной эмали.

Неизвестно

- быстрый рост нечувствительных организмов
- обратимый агранулоцитоз
- гемолитическая анемия
- увеличение времени кровотечения и индекса протромбинового времени
- ангионевротический отек, анафилаксия
- синдром, сходный с сывороточной болезнью
- аллергический васкулит
- обратимая повышенная активность
- судороги
- гепатит, холестатическая желтуха
- синдром Стивенса-Джонсона
- токсический эпидермальный некролиз
- эксфолиативный буллезный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулёз. При развитии данных симптомов препарат должен быть отменен.
- интерстициальный нефрит, кристаллурия

Противопоказания

- известная гиперчувствительность к пенициллинам или к любому компоненту препарата
- известная гиперчувствительность к другим бета-лактамам антибиотикам (цефалоспорином, карбапенемам, монобактамам)
- желтуха или нарушение функции печени, развившиеся на фоне приема комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты

- дети младше 12 лет или дети с массой тела менее 40 кг

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется применять Аугментин® одновременно с пробеницидом. Пробеницид снижает канальцевую секрецию амоксициллина, и поэтому одновременное применение Аугментина® и пробеницида может приводить к изолированному повышению в крови уровня амоксициллина.

Одновременное применение аллопуринола и Аугментина® может повысить риск возникновения аллергических реакций. Данные об одновременном применении аллопуринола и Аугментина® в настоящее время отсутствуют. Аугментин® влияет на кишечную флору и приводит к уменьшению обратного всасывания эстрогенов и снижению эффективности комбинированных оральных контрацептивов.

Были выявлены случаи увеличения протромбинового времени (аценокумарол и варфарин) при одновременном применении Аугментина® и антикоагулянтов необходимо проводить соответствующий мониторинг с корректированием дозы Аугментина® при необходимости.

Пенициллины могут снижать выведение метотрексата, что является потенциальным риском увеличения его токсичности.

У пациентов, принимающих микофенолат мофетил, при совместном применении с Аугментином® концентрация активного метаболита микофеноловой кислоты при назначении начальной дозы снижается приблизительно на 50 %. Изменение уровня концентрации начальной дозы может не соответствовать изменениям концентрации суммарной экспозиции микофеноловой кислоты. Однако рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами, принимающими микофенолат мофетил одновременно с Аугментином или сразу после приема антибиотика.

Особые указания

Перед началом лечения Аугментином® необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие бета-лактамы антибиотики.

Описаны серьезные, а иногда и фатальные реакции гиперчувствительности (анафилактический шок) на пенициллины, которые чаще выявлялись у пациентов с предшествующей гиперчувствительностью на пенициллины. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение Аугментином® и начать альтернативную терапию. При развитии серьезных реакций гиперчувствительности следует незамедлительно ввести пациенту адреналин. Могут потребоваться оксигенотерапия, внутривенное введение стероидов и обеспечение проходимости дыхательных путей, включающее интубацию.

Аугментин® не следует назначать при подозрении на инфекционный мононуклеоз, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызвать кожную сыпь, что затрудняет диагностику заболевания.

Длительное лечение Аугментином[®] может сопровождаться чрезмерным ростом нечувствительных к нему микроорганизмов.

Были выявлены случаи развития псевдомембранозного колита на фоне применения антибиотиков, тяжесть которого варьировала от легкой до тяжелой степени, угрожающей жизни пациентов. Таким образом, необходимо иметь в виду возможность возникновения данной патологии у пациентов с диареей при приеме антибиотиков или после окончания курса терапии. В случае развития длительной или значительной диареи, при наличии спазмов в области живота, лечение Аугментином[®] должно быть немедленно прекращено и пациенты должны быть направлены на дальнейшее обследование.

В целом, Аугментин[®] переносится хорошо и обладает свойственной всем пенициллинам низкой токсичностью. При продолжительном лечении Аугментином[®] рекомендуется периодически оценивать функции почек, печени, органов кроветворения.

У пациентов, получающих Аугментин[®], изредка наблюдается увеличение протромбинового времени, поэтому при одновременном применении Аугментина[®] и антикоагулянтов необходимо проводить соответствующий мониторинг с возможным снижением дозы антикоагулянта в случае необходимости.

С осторожностью следует применять Аугментин[®] у пациентов с нарушением функции печени. Признаки и симптомы поражения печени обычно возникают во время или сразу после начала лечения, но в некоторых случаях могут не проявляться в течение нескольких недель после прекращения терапии. Как правило, они обратимы. Печеночные нарушения могут быть очень серьезными, и в крайне редких случаях сообщалось о смертельном исходе. Почти всегда они регистрировались у пациентов с серьезным основным заболеванием или у тех, кто одновременно принимал препараты, известные как потенциально воздействующие на печень.

У пациентов с почечной недостаточностью доза препарата должна корректироваться в соответствии с тяжестью заболевания.

При назначении препарата пациентам со сниженной функцией почек или при использовании высоких доз возможно развитие судорог.

У пациентов со сниженным диурезом в редких случаях может возникнуть кристаллурия. Во время введения высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для уменьшения вероятности образования кристаллов амоксициллина. У пациентов с катетером необходима постоянная оценка их состояния.

Совместное применение аллопуринола и амоксициллина увеличивает вероятность развития кожных аллергических реакций.

Во время лечения амоксициллином для определения содержания глюкозы в моче необходимо использовать методы ферментного окисления глюкозы,

так как ферментные методы могут привести к получению ложноположительных результатов.

Присутствие клавулановой кислоты в Аугментине® может быть причиной неспецифического связывания IgG и альбуминов с мембраной эритроцитов, что приводит к ложноположительной реакции Кумбса.

Беременность и период лактации

Аугментин® не рекомендуется применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, это необходимо.

Аугментин® может назначаться при грудном вскармливании. За исключением риска развития сенсибилизации в связи со следовыми количествами препарата, проникающего в грудное молоко, не выявлено нежелательных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании.

У женщин при преждевременном разрыве плодных оболочек и преждевременных родах было выявлено, что профилактическое лечение комбинацией амоксициллина и клавуланата ассоциировалось с увеличением риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Нет данных; однако, в связи с возможностью развития побочных реакций (головокружение, судороги) необходимо соблюдать осторожность.

Передозировка

Симптомы: возможны желудочно-кишечные расстройства и нарушения водно-электролитного баланса. Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводящая к развитию почечной недостаточности. При назначении препарата пациентам со сниженной функцией почек или при использовании высоких доз возможно развитие судорог.

Возможно осаждение амоксициллина на пузырьных катетерах, особенно после назначения высоких доз путем внутривенного введения.

Лечение: проведение симптоматической терапии, коррекция водно-электролитного баланса. Аугментин® выводится из крови с помощью гемодиализа.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг/125 мг и 875 мг/125 мг.

По 7 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной упаковке помещают в пакет из фольги алюминиевой.

По 2 пакета вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

СмитКляйн Бичем Лимитед, Великобритания
(Clarendon Road, Worthing, West Sussex, BN 14 8QH, United Kingdom).

Владелец регистрационного удостоверения

СмитКляйн Бичем Лимитед, Великобритания
(980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW89GS, United Kingdom).

Аугментин является зарегистрированным торговым знаком группы компаний ГлаксоСмитКляйн.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Представительство ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд в Казахстане
050059, г. Алматы, ул. Фурманова, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: +7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

Обновленную версию инструкции по медицинскому применению смотрите на сайте www.dari.kz