

УТВЕРЖДЕНА
Приказами председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «20» января 2017 г. № N006210
от «30» января 2017 г. № N006455

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

Торговое название
Аугментин®

Международное непатентованное название
Нет

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые пленочной 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
микрористаллическая,
состав пленочной оболочки дозировки 500 мг/125 мг: титана диоксид
(Е 171), гипромеллоза (5 cps), гипромеллоза (15 cps), макрогол 4000,
макрогол 6000, масло силиконовое (диметикон 500).
состав пленочной оболочки “Opadry OY-S-7300” 875мг/125мг: 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 капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне и маркировкой «АС» на обеих сторонах 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 оказывает 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 (бета-лактамный) антибиотик пенициллинового ряда, 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-лактамам, 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 1 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 пеницилинам 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.

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.

Высокочувствительные возбудители

Грамположительные аэробы

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (чувствительные к метициллину)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes и другие бета-гемолитические стрептококки
группа *Streptococcus viridans*

Грамотрицательные аэробы

Actinobacillus actinomycetemcomitans

Campylobacter 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 pneumonia

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.

* 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

Аугментин® может применяться для лечения инфекций, вызываемых амоксициллин-чувствительными микроорганизмами, и смешанных

инфекций, вызываемых амоксициллин/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 препарат 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 (в данной возрастной группе Аугментин[®] назначают в виде суспензии для приема внутрь).

Лекарственные взаимодействия

Были выявлены случаи увеличения протромбинового времени у пациентов, получавших антикоагулянты (аценокумарол и варфарин) совместно с приемом амоксициллина. 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.

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.

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.

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.

Особые указания

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

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.

У пациентов с нарушением функции почек, а также при превышении максимальных доз могут развиваться судороги.

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.

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.

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.

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.

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 неферментные 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.

Были сообщения о ложноположительных результатах теста Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA у пациентов, получающих амоксициллин/клавулановую кислоту, у которых впоследствии не обнаружили инфекции *Aspergillus*. Сообщалось о перекрестных реакциях с не-*Aspergillus* полисахаридами и полифуранозами в тесте Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Поэтому, положительные результаты анализов у пациентов, получающих амоксициллин/клавулановую кислоту, следует интерпретировать осторожно и подтверждать другими диагностическими методами.

Беременность

Исследования на животных не показали прямых или косвенных вредных эффектов на беременность, эмбриональное развитие, роды или послеродовое развитие. Ограниченные данные по использованию амоксициллина/клавулановой кислоты во время беременности у людей не указывают на повышенный риск врожденных уродств. В единственном исследовании женщин с преждевременными родами, преждевременным разрывом эмбриональной мембраны сообщалось, что профилактическое лечение амоксициллином/клавулановой кислотой может быть связано с повышенным риском некротизирующего энтероколита у новорождённых. Аугментин® не рекомендуется применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, это необходимо.

Период лактации

И амоксициллин, и клавулановая кислота выделяются в грудное молоко (влияние клавулановой кислоты на вскармливаемого грудью ребенка неизвестно). Следовательно, не исключено развитие диареи и грибковой инфекции слизистых оболочек у вскармливаемого грудью ребенка, в связи с чем, кормление, возможно, придется прекратить.

Амоксициллин/клавулановая кислота должны применяться во время кормления грудью только после оценки выгоды/ риска лечащим врачом.

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 на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

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

Утвержденную инструкцию по медицинскому применению смотрите также на сайте www.dari.kz