ПДРО

4030 -2016

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АУГМЕНТИН / AUGMENTIN

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от «02» 08 2024 № 1067

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг/125 мг.

Таблетки, покрытые оболочкой, 875 мг/125 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит амоксициллин (в виде амоксициллина тригидрата) 500,0 мг или 875,0 мг, соответственно, и клавулановую кислоту (в виде калия клавуланата) 125,0 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг/125 мг:

таблетки овальной формы от белого до почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с выдавленной надписью «АС» и риской на одной стороне. Риска позволяет разломать таблетку для облегчения проглатывания, но не предназначена для того, чтобы делить таблетку на две равные дозы.

Таблетки, покрытые оболочкой, 875 мг/125 мг.

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, овальной формы от белого до почти белого цвета, с выдавленной надписью «АС» на обеих сторонах таблетки и риской на одной стороне таблетки. Риска позволяет разломать таблетку для облегчения проглатывания, но не предназначена для того, чтобы делить таблетку на две равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Аугментин показан для лечения следующих инфекций у взрослых и детей:

- Острый бактериальный синусит

НД РБ

4030 -2016

- Острый средний отит
- Обострения хронического бронхита
- Внебольничная пневмония
- Цистит
- Пиелонефрит
- Инфекции кожи и мягких тканей, в частности, флегмона, укусы животных, тяжелый дентальный абсцесс с распространяющейся флегмоной.
- Инфекции костей и суставов, в частности, остеомиелит

Следует принимать во внимание официальные руководства по рациональному использованию антибактериальных средств.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Расчет дозы ведется по амоксициллину и клавулановой кислоте, за исключением случаев, когда дозирование ведется по каждому компоненту в отдельности.

При подборе дозы следует учитывать следующие факторы: вероятные патогены и их ожидаемую чувствительность к антибактериальным препаратам (см. раздел 4.4); степень тяжести и локализацию инфекции; возраст, массу тела и состояние почечной функции пациента.

При необходимости следует рассмотреть возможность назначения других лекарственных форм препарата Аугментин (в том числе с более высоким содержанием амоксициллина и/или другим соотношением амоксициллина/клавулановой кислоты).

Длительность лечения определяется клинической картиной. Некоторые инфекции (например, остеомиелит) требуют более продолжительного лечения. Лечение не следует продолжать дольше 14 дней без пересмотра клинической ситуации (см. раздел 4.4).

Взрослые и дети ≥ 40 кг

Рекомендуемый режим дозирования:

Таблетки дозировкой 875 мг/125 мг

- Стандартная доза (для всех показаний): 875 мг/125 мг два раза в сутки.

НД РБ

4030 -2016

- Более высокая доза (в частности, для таких инфекций, как острый средний отит, синусит, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей): 875 мг/125 мг три раза в сутки.

Таблетки дозировкой 500 мг/125 мг

- Одна таблетка (500 мг/125 мг) три раза в сутки.

СОГЛАСОВАНО

Дети < 40 кг

Для лечения детей Аугментин может применяться в форме таблеток, порошка для приготовления суспензии для приема внутрь во флаконах или пакетиках.

В связи с невозможностью деления таблетки Аугментин нельзя применять у детей с массой тела менее 25 кг.

Рекомендуемый режим дозирования у детей:

Таблетки дозировкой 875 мг/125 мг

- от 25 мг/3.6 мг/кг/сут до 45 мг/6.4 мг/кг/сутки в 2 приема
- для лечения ряда инфекций (острый средний отит, синусит, инфекции нижних дыхательных путей) может применяться доза до 70 мг/10 мг/кг/сут в 2 приема.

Таблетки дозировкой 500 мг/125 мг

- от 20 мг/5 мг/кг/сут до 60 мг/15 мг/кг/сут в три приема

В таблице ниже представлена получаемая доза (мг/кг массы тела) в однократной дозе (1 таблетка) у детей с массой тела от 25 до 40 кг при приеме одной таблетки дозировкой 875мг/125 мг или 500 мг/125 мг.

	Таблетка дозировкой 875 мг/125 мг		Таблетка дозировкой 500 мг/125 мг	
	Амоксициллин	Клавулановая кислота	Амоксициллин	Клавулановая кислота
Масса тела (кг)	Рекомендуемая однократная доза [мг/кг массы тела], см. выше			
	12.5-22.5 (до 35)	1,8 -3,2 (до 5)	6.67-20	1,67-5
40 кг	21,9	3,1	12,5	3,1
35 кг	25,0	3,6	14,3	3,6
30 кг	29,2	4,2	16,7	4,2
25 кг	35,0	5,0	20,0	5,0

СОГЛАСОВАНО

Для лечения детей возрасте до 6 лет включительно или с массой тела менее 25 кг предпочтительно использовать Аугментин в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь во флаконах или в пакетиках.

Данные применения лекарственных форм препарата Аугментин с соотношением активных компонентов 7:1 в дозах более 45 мг/6.4 мг на кг массы тела в сутки и с соотношением 4:1 в дозах выше 40 мг/10 мг на кг массы тела в сутки у детей до двух лет отсутствуют.

Нет клинических данных о применении лекарственных форм Аугментин с соотношением активных компонентов 7:1 у детей в возрасте до двух месяцев. В связи с этим не представляется возможным дать рекомендации по дозированию у данной группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции режима дозирования.

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекции режима дозирования при клиренсе креатинина более 30 мл/мин.

Таблетки дозировкой 875 мг/125 мг

У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин не рекомендуется применять лекарственные формы препарата Аугментин с соотношением амоксициллин/клавулановая кислота 7:1, в связи с отсутствием рекомендаций по режиму дозирования для данной группы пациентов.

Таблетки дозировкой 500 мг/125 мг

Коррекция дозы основывается на максимальном рекомендуемом уровне амоксициллина.

Взрослые и дети ≥ 40 кг

Клиренс креатинина 10-30 мл/мин: 500 мг/125 мг 2 раза в сутки

НД РБ
4030 -2016

Клиренс креатинина < 10 мл /мин: 500 мг/125 мг 1 раз в сутки

Гемодиализ: 500 мг/125 мг каждые 24 часа + 500 мг/125 мг во время диализа, с повторной дозой в конце диализа (в связи со снижением сывороточных концентраций амоксициллина и клавулановой кислоты)

Дети < 40 кг

Клиренс креатинина 10-30 мл/мин: 15 мг/3.75 мг/кг 2 раза в сутки (максимально 500 мг/125 мг 2 раза в сутки)

Клиренс креатинина < 10 мл/мин: 15 мг/3.75 мг/кг один раз в сутки (максимально 500 мг/125 мг)

Гемодиализ: 15 мг/3.75 мг/кг один раз в сутки. Перед началом гемодиализа 15 мг/3.75 мг/кг. Для восстановления концентрации препарата после завершения диализа следует ввести 15 мг/3.75 мг/кг.

Пациенты с нарушением функции печени

Лечение должно проводиться с осторожностью, при регулярном мониторировании функции печени (см. разделы 4.3 и 4.4).

Способ применения

Для приема внутрь.

Для минимизации потенциально возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта препарат следует принимать вместе с едой.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата или пенициллинам.

Наличие в анамнезе тяжелой реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) на предшествующее введение бета-лактамных антибиотиков (цефалоспоринов, карбапенемов или монобактамов).

Наличие в анамнезе желтухи или нарушения функции печени, развившихся на фоне применения комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты (см. раздел 4.8).

НД РБ
4030 -2016

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом лечения амоксициллином/клавулановой кислотой необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие бета-лактамные антибиотики (см. разделы 4.3 и 4.8).

Описаны серьёзные, иногда летальные, реакции гиперчувствительности (включая анафилактоидные и тяжелые кожные нежелательные реакции) на пенициллины. Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллины, и у лиц с атопией (см. раздел 4.3). Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса —серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда. Симптомы таких реакций могут включать боль в груди, возникающую в связи с аллергической реакцией на применение амоксициллина/клавулановой кислоты (см. раздел 4.8).

Синдром лекарственного энтероколита (СЛЭ) наблюдался преимущественно у детей, получавших амоксициллин/клавулановую кислоту (см. раздел 4.8). СЛЭ — аллергическая реакция с ведущим симптомом длительной рвоты (через 1-4 часа после приема препарата) при отсутствии аллергических кожных и респираторных симптомов.

Дополнительные симптомы могут включать боль в животе, диарею, гипотензию или лейкоцитоз с нейтрофилезом. Были тяжелые случаи, включая прогрессирование до шока.

В случае возникновения аллергической реакции следует прекратить терапию амоксициллином/клавулановой кислотой и назначить соответствующее альтернативное лечение.

Если было подтверждено, что инфекция вызвана амоксициллин-чувствительными организмами, следует рассмотреть возможность перехода с терапии амоксициллином/клавулановой кислотой на терапию амоксициллином в соответствии с официальными руководствами.

Таблетки Аугментин 875 мг/125 мг и 500 мг/125 мг не подходят к применению в случаях, когда существует высокий риск того, что предполагаемые патогены обладают сниженной чувствительностью или устойчивостью к бета-лактамам,

ПДРБ
4030 -2016

которая не опосредована бета-лактамазами, ингибируемыми клавулановой кислотой. Эти лекарственные формы не должны использоваться в лечении инфекций, вызванных пенициллин-резистентным *S.pneumoniae*.

У пациентов с нарушением функции почек или при приеме высоких доз препарата могут возникать судороги (см. раздел 4.8).

Не рекомендуется назначение амоксициллина/клавулановой кислоты при подозрении на инфекционный мононуклеоз, поскольку у таких пациентов отмечается кореподобная сыпь после приема амоксициллина.

Сочетанное применение аллопуринола и амоксициллина повышает риск возникновения кожных аллергических реакций.

Длительное лечение может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

Возникновение пустул на эритематозных участках кожи с лихорадкой в начале лечения может быть симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза. Возникновение данной нежелательной реакции требует отмены препарата и является противопоказанием к дальнейшему применению амоксициллина.

Комбинация амоксициллина/клавулановой кислоты должна с осторожностью применяться у пациентов с признаками печеночной недостаточности (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4).

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. Признаки и симптомы нарушения функции печени обычно встречаются во время или сразу по окончании терапии, однако в отдельных случаях могут не проявляться в течение нескольких недель после завершения терапии. Как правило, являются обратимыми. Нежелательные реакции со стороны печени могут быть тяжелыми, в исключительно редких случаях имелись сообщения о летальных исходах. Почти во всех случаях это были лица с серьезной сопутствующей патологией или лица, получающие одновременно потенциально гепатотоксичные препараты.

О колите, связанном с приемом антибиотиков, сообщалось при применении практически всех антибактериальных средств. Данная нежелательная реакция может

НД РБ
4030 -2016

варьировать по степени тяжести от легкой до угрожающей жизни (см. раздел 4.8). Поэтому следует рассмотреть возможность данного диагноза у пациентов, у которых в ходе лечения или после введения любых антибиотиков развивается диарея. При возникновении антибиотик-ассоциированного колита препарат должен быть немедленно отменен. Пациенту необходимо обратиться за консультацией к врачу, который назначит соответствующее лечение. В подобной ситуации противопоказано применение препаратов, угнетающих перистальтику.

Во время длительной терапии препаратом Аугментин рекомендуется периодически оценивать функцию почек, печени и кроветворения.

У пациентов, получавших комбинацию амоксициллина и клавулановой кислоты, в редких случаях наблюдалось удлинение протромбинового времени. При совместном назначении комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты с антикоагулянтами необходимо проводить соответствующий мониторинг. Для поддержания желаемого уровня антикоагуляции может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта (см. раздел 4.5 и 4.8).

У пациентов с нарушениями функции почек дозу препарата Аугментин следует изменять соответственно степени нарушения (см. раздел 4.2).

У пациентов со сниженным диурезом в очень редких случаях сообщалось о развитии кристаллурии, преимущественно при парентеральном применении препарата. Во время приема высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для уменьшения вероятности образования кристаллов амоксициллина. У пациентов с мочевыми катетерами следует регулярно проверять проходимость катетера (см. раздел 4.9).

В ходе лечения амоксициллином при необходимости проведения тестов на наличие глюкозы в моче следует использовать ферментативные методы определения глюкозооксидазы в связи с возможностью получения ложно-положительного результата при использовании неферментативных методов.

Наличие клавулановой кислоты в препарате может вызывать неспецифическое связывание IgG и альбумина мембранами эритроцитов, что может приводить к ложно-положительному результату теста Кумбса.

У пациентов, принимающих комбинацию амоксициллина/клавулановой кислоты, может быть получен ложно-положительный результат тестов на наличие Aspergillus

НД РБ
4030 -2016

инфекции при использовании тестов Platelia Aspergillus EIA. Имеются сообщения о перекрестных реакциях теста Platelia Aspergillus EIA и полисахаридов и полифуранозов, не относящихся к роду Aspergillus. Поэтому положительные результаты тестов у пациентов, принимающих комбинацию амоксициллина/клавулановой кислоты, должны интерпретироваться с осторожностью и подтверждаться другими диагностическими методами.

Лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пероральные антикоагулянты: пероральные антикоагулянты и пенициллиновые анитибиотики широко используются в клинической практике без сообщений об их взаимодействии. Однако в литературе описываются случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости одновременного применения протромбиновое время или МНО должны тщательно мониторироваться при назначении или отмене амоксициллина. Кроме того, может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

Метотрексат: пенициллины могут снижать экскрецию метотрексата, приводя к потенциальному повышению токсичности.

Пробенецид: не рекомендуется применять Аугментин одновременно с пробенецидом. Пробенецид снижает канальцевую секрецию амоксициллина, и поэтому одновременное применение лекарственного средства Аугментин и пробенецида может приводить к устойчивому и длительному повышению в крови концентрации амоксициллина, но не клавулановой кислоты.

Микофенолата мофетил: у пациентов, получавших микофенолата мофетил, после начала применения внутрь 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. В связи с этим, как правило, не требуется корректировки

дозы микофенолата мофетила при отсутствии клинических признаков нарушения функции трансплантата. Однако следует проводить тщательный клинический мониторинг во время приема комбинации препаратов, а также вскоре после окончания лечения антибиотиком.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования на животных не выявили прямого или опосредованного негативного воздействия препарата на течение беременности, эмбриональное/фетальное развитие, роды или послеродовое развитие. Ограниченные данные по применению амоксициллина/клавулановой кислоты женщинами во время беременности не выявили повышенного риска врожденных аномалий. В одном исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическая терапия комбинацией амоксициллин/клавулановая кислота может быть связана с повышением риска некротизирующего энтероколита у новорожденных. Следует избегать приема лекарственного средства во время беременности, за исключением тех случаев, когда врач считает прием необходимым.

Лактация

Оба активных вещества препарата проникают в грудное молоко (влияние клавулановой кислоты на детей, вскармливаемых грудным молоком, не известно). В связи с этим существует вероятность развития диареи или грибковой инфекции слизистых оболочек у детей, находящихся на грудном вскармливании, поэтому может потребоваться прекращение лактации. Следует принимать во внимание возможность сенсибилизации. Комбинация амоксициллин/клавулановая кислота может применяться во время грудного вскармливания только после оценки пользы/риска лечащим врачом.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальных исследований не проводилось. Однако возможно возникновение побочных реакций (аллергические реакции, головокружение, судороги), которые могут оказать влияние на способность управлять транспортными средствами и

ПД РБ
4030 - 2016

другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются диарея, тошнота и рвота.

Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и пост-маркетингового наблюдения, перечислены по системно-органным классам и в соответствии с частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100, но < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000, но< 1/100), *редко* (≥ 1/10 000, но < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000), *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Часто: кандидоз кожи и слизистых оболочек; частота неизвестна: чрезмерный рост нечувствительных организмов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения; частота неизвестна: обратимый агранулоцитоз, гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны иммунной системы(см. разделы 4.4 и 4.3)

Частота не известна: ангионевротический отек, анафилаксия, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головокружение, головная боль; частота неизвестна: обратимая гиперактивность, судороги (см. раздел 4.4), асептический менингит.

Нарушения со стороны сердца

Очень редко: синдром Коуниса

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: диарея; часто: тошнота, рвота; нечасто: расстройства пищеварения; частота не известна: колит, индуцированный приемом антибиотиков (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит), черный «волосатый» язык; частота неизвестна: синдром лекарственного энтероколита, острый панкреатит.

НД РБ

4030 -2016

Тошнота чаще наблюдается при приеме внутрь высоких доз. Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта могут быть уменьшены при приеме препарата совместно с едой.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящий путей

Нечасто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ). Умеренное повышение активности АСТ и АЛТ наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамными антибиотиками, однако клиническая значимость данного явления неизвестна.

Частота неизвестна: гепатит и холестатическая желтуха. Данные нежелательные реакции отмечались при терапии другими пенициллинами и цефалоспоринами.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь, зуд, крапивница; редко: мультиформная эритема; частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллёзный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулёз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром (см. разделы 4.3 и 4.4), IgA зависимый линейный дерматоз.

В случае возникновения любых аллергических реакций лечение препаратом Аугментин необходимо прекратить.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частота неизвестна: интерстициальный нефрит, кристаллурия (включая общее повреждение почек)(см. раздел 4.9).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

НД РБ
4030 -2016

Факс: +375 (17) 242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Сайт: https//www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы и признаки

Могут возникать желудочно-кишечные расстройства и нарушения водно-электролитного баланса. Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводящая к развитию почечной недостаточности (см. раздел 4.4).

При приеме высоких доз препарата или у пациентов с нарушением функции почек могут появляться судороги.

Имеются сообщения об осаждении амоксициллина в мочевых катетерах, преимущественно после внутривенного введения в больших дозах, поэтому следует проводить регулярную проверку проходимости катетера (см. раздел 4.4).

Лечение

Может проводиться симптоматическая коррекция нарушений со стороны ЖКТ, с особым вниманием к нормализации водно-электролитного баланса. Амоксициллин и клавулановая кислота могут быть удалены из кровотока путем гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Бета-лактамные антибиотики-пенициллины. Комбинации пенициллинов, включая ингибиторы бета-лактамаз.

Код АТХ: J01CR02.

Механизм действия

Амоксициллин – полусинтетический пенициллин (бета-лактамный антибиотик), который ингибирует один или более ферментов (известные как пенициллинсвязывающие белки) в процессе биосинтеза бактериального пептидогликана, который является объединяющим структурным компонентом клеточной стенки бактерий. Ингибирование синтеза пептидогликана приводит к истончению клеточной стенки, что в последующем приводит к лизису и гибели

НД РБ

4030 -2016

клетки. Амоксициллин разрушается под действием β-лактамаз, вырабатываемых резистентными бактериями, и поэтому спектр активности собственно амоксициллина не включает микроорганизмы, которые продуцируют эти ферменты. Клавулановая кислота – ингибитор β-лактамаз, структурно родственный пенициллинам. Клавулановая кислота блокирует действие некоторых ферментов β-лактамаз, тем самым предотвращая инактивацию амоксициллина. Клавулановая кислота в отдельности не проявляет клинически значимого антибактериального эффекта.

Взаимосвязь фармакокинетики/фармакодинамики

Основным фактором, определяющим эффективность амоксициллина, является время превышения минимальной подавляющей концентрации (Т > МПК).

Механизм формирования резистентности

Существуют два основных механизма формирования резистентности к амоксициллину/клавулановой кислоте:

Инактивация теми бета-лактамазами, которые не ингибируются клавулановой кислотой, включая бета-лактамазы классов B, C и D. Изменения пенициллинсвязывающих белков, которые приводят к снижению аффинности антибактериального агента к данной мишени действия.

Кроме того, изменения в проницаемости оболочки микроорганизма, а также экспрессия эффлюксных насосов может вызвать или способствовать развитию бактериальной резистентности, особенно у грамотрицательных бактерий.

Пограничные значения

В качестве пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) для амоксициллина/клавулановой кислоты используются значения, установленные Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST).

ПД РБ
4030 -2016

Микроорганизм	Пограничные значения чувствительности (мкг/мл)	
	Чувствительные	Резистентные
Haemophilus influenzae	≤ 0,001[1]	> 2[1]
Moraxella catarrhalis	≤ 1[1]	> 1[1]
Staphylococcus spp.	Примечание[2a, 3a, 3b, 4]	Примечание[2a, 3a, 3b, 4]
Enterococcus spp.[7]	≤ 4[1, 5]	> 8[1, 5]
Стрептококки групп A, B, C, G[2b, 8] (показания, не включающие менингит)	Примечание[2b]	Примечание[2b]
Streptococcus pneumoniae[8]	≤ 0,5[1, 6]	> 1[1, 6]
Enterobacterales при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей	≤ 32[1]	> 32[1]
Грамотрицательные анаэробные бактерии	≤ 4[1]	> 8[1]
Грамположительные анаэробные бактерии (за исключением *Clostridioides difficile*)	≤ 4[1]	> 8[1]
Пограничные значения, не являющиеся видоспецифическими	≤ 2[1]	> 8[1]
Стрептококки группы Viridans[8]	Примечание[2a, 9]	Примечание[2a, 9]
Pasteurella multocida	≤ 1[1]	> 1[1]
Burkholderia pseudomallei	≤ 0,001[1]	> 8[1]

[1] Для целей определения чувствительности концентрация клавулановой кислоты установлена на уровне 2 мг/л.

[2a] Пограничные значения, приведенные в таблице, основаны на пограничных значениях бензилпенициллина. Чувствительность определяется на основании чувствительности к бензилпенициллину.

[2b] Чувствительность стрептококков групп A, B, C и G к пенициллинам определяется на основании их чувствительности к бензилпенициллину (показания, не включающие менингит), за исключением чувствительности к феноксиметилпенициллину и изоксазолилпенициллинам у стрептококков группы B.

[3a] Большинство стафилококков вырабатывают пенициллиназу, а некоторые являются резистентными к метициллину. Каждый из этих механизмов обеспечивает их резистентность к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Стафилококки, которые в рамках испытаний демонстрируют чувствительность к бензилпенициллину и цефокситину, могут считаться чувствительными ко всем пенициллинам. Стафилококки, которые в рамках испытаний демонстрируют резистентность к бензилпенициллину, но чувствительность к цефокситину, являются чувствительными к комбинациям с ингибитором бета-лактамаз, изоксазолилпенициллинам (оксациллину, клоксациллину, диклоксациллину и флуклоксациллину) и нафциллину. В случае назначения препаратов для приема внутрь следует принимать во внимание возможность достижения достаточного уровня экспозиции в очаге инфекции. Стафилококки, которые в рамках испытаний демонстрируют резистентность к цефокситину, являются резистентными ко всем пенициллинам.

[3b] Большинство коагулазонегативных стафилококков вырабатывают пенициллиназу, а некоторые являются резистентными к метициллину. Каждый из этих механизмов обеспечивает их резистентность к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину,

ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. В настоящее время отсутствуют какие-либо надежные методы, которые позволили бы обнаружить выработку пенициллиназы у коагулазонегативных стафилококков, однако резистентность к метициллину может быть выявлена при помощи цефокситина описанным образом.

[4] Чувствительные к ампициллину бактерии *S. saprophyticus* не имеют гена *mec*A и являются чувствительными к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (в комбинации с ингибитором бета-лактамаз или без него).

[5] Чувствительность к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (в комбинации с ингибитором бета-лактамаз или без него) может быть определена на основании чувствительности к ампициллину. Резистентность к ампициллину встречается нечасто у *E. faecalis* (необходимо подтверждение на основании МПК), но часто у *E. faecium*.

[6] Скрининг с применением диска с 1 мкг оксациллина или испытание по определению МПК бензилпенициллина следует использовать для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам. В случае если результат скрининга является отрицательным (диаметр зоны подавления роста вокруг диска с оксациллином ≥ 20 мм или МПК бензилпенициллина ≤ 0,06 мг/л), все бета-лактамные препараты, для которых установлены клинические пограничные значения, могут считаться чувствительными без необходимости проведения дальнейших испытаний.

[7] Пограничные значения аминопенициллинов для энтерококков основаны на внутривенном введении. Значения, установленные для перорального применения, относятся только к инфекциям мочевыводящих путей.

[8] Добавление ингибитора бета-лактамаз не обеспечивает какую-либо дополнительную клиническую пользу.

[9] Для скрининга резистентности стрептококков группы Viridans к бета-лактамам может использоваться бензилпенициллин (МПК или диско-диффузионный метод). Изоляты с отрицательным результатом скрининга могут считаться чувствительными к бета-лактамным препаратам, для которых установлены клинические пограничные значения. Изоляты с положительным результатом скрининга должны быть исследованы на предмет чувствительности к отдельным препаратам. Для изолятов с отрицательным результатом скрининга резистентности к бензилпенициллину (МПК ≤ 0,25 мг/л) чувствительность может быть определена на основании чувствительности к бензилпенициллину или ампициллину. Для изолятов с положительным результатом скрининга резистентности к бензилпенициллину (МПК > 0,25 мг/л) чувствительность определяется на основании чувствительности к ампициллину.

Бактериологическая чувствительность к антибиотикам изменяется в зависимости от региона и с течением времени. Желательно принимать во внимание локальные данные по чувствительности, особенно, если речь идет о лечении тяжелых инфекций. Следует проконсультироваться с экспертами, если локальные данные о резистентности ставят под вопрос эффективность лекарственного средства для лечения некоторых типов инфекций.

НД РБ
4030 -2016

Чувствительные микроорганизмы

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis, Staphylococcus aureus, метициллин-чувствительные*, коагулазо-негативные стафилококки (метициллин-чувствительные), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae*[1], *Streptococcus pyogenes* и другие бета-гемолитические стрептококки, группа *Streptococcus viridans*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Capnocytophaga spp., Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae[2], *Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida*

Анаэробные микроорганизмы:

Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum, Prevotella spp.

Микроорганизмы, для которых возможно наличие приобретенной резистентности

Аэробные грамположительные микроорганизмы:

*Enterococcus faecium***

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris

Природно устойчивые микроорганизмы

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Acinetobacter sp., Citrobacter freundii, Enterobacter sp., Legionella pneumophila, Morganella morganii, Providencia spp., Pseudomonas sp., Serratia sp., Stenotrophomonas maltophilia

Другие микроорганизмы

Chlamydophilia pneumoniae, Chlamodophila psittaci, Coxiella burnetti, Mycoplasma pneumoniae

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

**Природная умеренная чувствительность в отсутствии приобретенного механизма резистентности.

[1] Таблетки амоксициллина/клавулановой кислоты дозировкой 875 мг/125 мг и 500 мг/125

НД РБ

4030 -2016

мг не подходят для лечения инфекций, вызванных Streptococcus pneumoniae, резистентным к пенициллину (см. разделы 4.2 и 4.4).
[2] В некоторых странах сообщалось о штаммах со сниженной чувствительностью с частотой более 10 %.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Амоксициллин и клавулановая кислота полностью растворяются в водных растворах с физиологическим значением pH. Оба компонента быстро и хорошо абсорбируются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после приема внутрь. После приема внутрь биодоступность амоксициллина и клавулановой кислоты составляет 70%. Фармакокинетические параметры обоих компонентов сходны, время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}) составляет около 1 часа.

Ниже приведены фармакокинетические результаты исследования, в котором таблетки амоксициллин/клавулановая кислота (дозировка 875 мг/125 мг) принимались здоровыми добровольцами 2 раза в сутки натощак и в дозировке 500 мг/125 мг принимались здоровыми добровольцами 3 раза в сутки натощак.

Среднее значение фармакокинетических параметров (± относительное отклонение)					
Амоксициллин / клавулановая кислота	**Доза (мг)**	**C_{max} (мкг/мл)**	**T_{max}* (ч)**	**AUC (0-24ч) (мкг×ч/мл)**	**$T_{1/2}$ (ч)**
Амоксициллин					
875 мг/125 мг	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0 – 2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
500 мг/125 мг	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0 – 2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Клавулановая кислота					
875 мг/125 мг	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0 – 2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
500 мг/125 мг	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0 – 2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12

*Медиана (диапазон)
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.

Концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке при применении комбинированного препарата схожи с теми, которые достигаются при

НД РБ
4030 -2016

приеме внутрь эквивалентных доз амоксициллина или клавулановой кислоты отдельно.

Распределение

С белками плазмы крови связывается 25 % общего количества клавулановой кислоты и 18 % амоксициллина. Объем распределения составляет около 0,3 – 0,4 л/кг амоксициллина и около 0,2 л/кг клавулановой кислоты. После внутривенного введения как амоксициллин, так и клавулановая кислота обнаруживаются в желчном пузыре, тканях брюшной полости, коже, жировой и мышечной тканях, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи и гнойном отделяемом. Амоксициллин не проникает в спинномозговую жидкость существенным образом.

В исследованиях на животных не было обнаружено кумуляции компонентов препарата в каких-либо тканях. Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке также обнаруживаются следовые количества клавулановой кислоты. Как амоксициллин, так и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер.

Биотрансформация

Амоксициллин частично выводится с мочой в виде неактивного метаболита пеницилловой кислоты в количестве, эквивалентном 10-25% начальной дозы. Клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму и выводится почками и кишечником, а также в виде диоксида углерода с выдыхаемым воздухом.

Выведение

Амоксициллин выводится в основном почками, тогда как клавулановая кислота – как почечным, так и непочечным механизмами.

Средний период полувыведения для комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты составляет около 1 часа, средний общий клиренс – около 25 л/ч у здоровых добровольцев. Примерно 60-70 % амоксициллина и примерно 40-65 % клавулановой кислоты выводится почками в неизмененном виде в течение 6 часов после приема одной таблетки препарата Аугментин дозировкой 250 мг+125мг или 500 мг + 125 мг. Различные исследования указывают на то, что 50-85% амоксициллина и 27-60%

НД РБ

4030 -2016

клавулановой кислоты выводится почками в течение 24 часов. В отношении клавулановой кислоты, максимальное количество активного вещества выводится в течение первых двух часов после введения.

Одновременный прием пробенецида замедляет выведение амоксициллина, но не замедляет выведение клавулановой кислоты (см. раздел 4.5).

Возраст

Время полувыведения амоксициллина схоже у детей в возрасте с трех месяцев до двух лет, а также у детей старшего возраста и взрослых. Для очень маленьких детей (включая недоношенных) на первой неделе жизни препарат не должен применяться чаще двух раз в сутки в связи с незрелостью почечного пути элиминации. Поскольку у пожилых пациентов существует повышенная вероятность снижения почечной функции, следует соблюдать осторожность при выборе дозы. Кроме того, может потребоваться мониторинг почечной функции.

Пол

Прием внутрь комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты здоровыми мужчинами и женщинами показал отсутствие значимого влияния пола на фармакокинетику амоксициллина или клавулановой кислоты.

Почечная недостаточность

Общий клиренс амоксициллина/клавулановой кислоты в сыворотке снижается пропорционально снижению почечной функции. Снижение клиренса препарата является более явным для амоксициллина, чем для клавулановой кислоты, так как большая часть амоксициллина выводится почками. Режим дозирования препарата у пациентов с почечной недостаточностью должен предотвращать кумуляцию амоксициллина, но при этом поддерживать адекватный уровень клавулановой кислоты.

Печеночная недостаточность

Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с печеночной недостаточностью при постоянном мониторинге функции печени.

НД РБ
4030 -2016

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека, основанной на исследованиях фармакологии безопасности, генотоксичности и репродуктивной токсичности.

Повторные исследования токсичности доз, проведенные у собак с амоксициллином/клавулановой кислотой, демонстрируют признаки раздражения желудка и рвоту, а также обесцвечивание языка.

Исследования канцерогенности амоксициллина/клавулановой кислоты не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки: магния стеарат, натрия крахмалгликолят (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая;

Оболочка таблетки: титана диоксид (Е171), гипромеллоза 5 cps, гипромеллоза 15 cps, макрогол 4000, макрогол 6000, диметикон.

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Использовать в течение 30 дней со дня вскрытия алюминиевого пакета.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить в сухом месте в оригинальной упаковке для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в Ал/ПВХ/ПВДХ блистере. Каждый блистер с пакетиком с силикагелем помещается в упаковку из ламинированной алюминиевой фольги. По 2 упаковки из фольги вместе с инструкцией по применению помещаются в картонную коробку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания / GlaxoSmithKline Export Ltd, UK

980 Грейт Вест Роуд Брентфорд Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

Тел. +44 20 8047 5000

Факс +44 20 8047 5000

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания / GlaxoSmithKline Export Ltd, UK

980 Грейт Вест Роуд Брентфорд Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

Тел. +44 20 8047 5000

Факс +44 20 8047 5000

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: qdnp.complaints@gsk.com.

НД РБ

4030 -2016

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: by.safety@gsk.com.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг/ 125 мг: № 1581/96/01/06/06/11/15/16/16

Таблетки, покрытые оболочкой, 875 мг/125 мг: № 9400/05/10/11/15/16/20

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг/ 125 мг: 05.10.2016

Таблетки, покрытые оболочкой, 875 мг/125 мг: 13.10.2020

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

05.2024

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK.

©2022 Группа компаний GSK или их правообладатель.