

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

#### АУГМЕНТИН ЕС / AUGMENTIN ES

Порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь 600 мг + 42,9 мг / 5 мл

Международное непатентованное название: амоксициллин с ингибиторами бета-лактамаз.

### 2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

5 мл готовой суспензии содержат действующие вещества:

Амоксициллин 600 мг (в виде амоксициллина тригидрата 759,04 мг), клавулановая кислота 42,9 мг (в виде комплекса калия клавуланата/кремния диоксида 122,95 мг, эквивалентно калия клавуланату 61,475 мг).

Вспомогательные вещества с известным действием:

1 мл суспензии для приема внутрь содержит 2,72 мг аспартама (E951). Ароматизатор, используемый в Аугментине ЕС, содержит мальтодекстрин (глюкозу) (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь.

Препарат представляет собой сыпучий порошок почти белого цвета с характерным запахом земляники. При разведении водой образуется суспензия от почти белого до желтовато-коричневого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

Аугментин ЕС показан для лечения следующих инфекций у детей с 3 месяцев и массой тела до 40 кг, вызванных или предположительно вызванных пенициллин-резистентным *Streptococcus pneumoniae* (см. разделы 4.2, 4.4, 5.1):

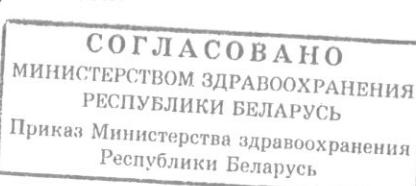
- Острый средний отит
- Внебольничная пневмония

Следует принимать во внимание официальные руководства по рациональному использованию антибактериальных средств

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения

##### *Режим дозирования*

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 средствам (см. раздел 4.4);
- степень тяжести и локализацию инфекции;
- возраст, массу тела и состояние почечной функции пациента.

Лечение не следует продолжать дольше 14 дней без пересмотра клинической ситуации (см. раздел 4.4).

#### **Дети и взрослые с массой тела $\geq 40$ кг**

Нет опыта применения препарата Аугментин ЕС у детей и взрослых с массой тела  $\geq 40$  кг, поэтому рекомендации по режиму дозирования отсутствуют.

#### **Дети с массой тела $< 40$ кг (в возрасте с трех месяцев)**

Рекомендуемая суточная доза составляет 90 мг амоксициллина и 6,4 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела, разделенная на два приема.

Клинических данных о применении препарата Аугментин ЕС у детей в возрасте до трех месяцев не получено.

#### **Особые группы пациентов**

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

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

Препарат не рекомендуется применять при клиренсе креатинина  $<30$  мл/мин в связи с отсутствием рекомендаций по режиму дозирования.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

##### *Применение у лиц пожилого возраста*

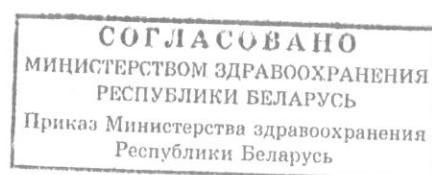
Аугментин ЕС не предназначен для применения у лиц пожилого возраста.

#### **Способ применения**

Для приема внутрь.

Для минимизации потенциально возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и оптимальной абсорбции амоксициллина/клавулановой кислоты препарат следует принимать во время приема пищи.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6



При разведении водой образуется суспензия от почти белого до желтовато-коричневого цвета.

Флакон следует хорошо встряхивать перед каждым использованием.

#### 4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к активным веществам, пенициллинам или любому из вспомогательных компонентов препарата.

Наличие в анамнезе тяжелой реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) на другие бета-лактамные антибиотики (цефалоспорины, карбапенемы или монобактамы).

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

#### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Описаны серьезные, 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. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение препаратом Аугментин ЕС и начать альтернативную терапию.

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

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

Не рекомендуется назначение амоксициллина/claveулановой 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 препаратом может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

Возникновение пустул на эритематозных участках кожи с лихорадкой в начале лечения может являться симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза (см. раздел 4.8). Возникновение данной побочной реакции требует отмены препарата и является противопоказанием к дальнейшему применению амоксициллина.

Комбинация амоксициллина/claveулановой кислоты должна с осторожностью применяться

у пациентов с признаками печеночной недостаточности (см. разделы 4.2, 4.3, 4.4).

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. 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 явления 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 (см. раздел 4.8).

О колите, связанном с приемом антибиотиков, сообщалось при применении практически всех антибактериальных средств, включая амоксициллин. Данная побочная реакция может варьировать по степени тяжести от легкой до угрожающей жизни (см. раздел 4.8). Поэтому следует рассмотреть возможность постановки 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 ЕС рекомендуется периодически оценивать функцию почек, печени и кроветворения.

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

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 ложноположительного результата при использовании неферментативных методов.

Наличие клавулановой кислоты в препарате может вызывать неспецифическое связывание IgG и альбумина мембранными эритроцитами, что может приводить к ложноположительному результату теста Кумбса.

У пациентов, принимающих комбинацию амоксициллина/клавулановой кислоты, может быть получен ложноположительный результат тестов на наличие *Aspergillus* инфекции при использовании тестов Platelia Aspergillus EIA. Поступали 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/claveulanовой кислоты, должны интерпретироваться с осторожностью и подтверждаться другими диагностическими методами.

Аугментин ЕС в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь содержит 2,72 мг аспартама (Е951) на мл суспензии, что эквивалентно 272 мг аспартама в 23,13 г порошка/100 мл суспензии. Аспартам является источником фенилаланина и может нанести вред здоровью пациентов с фенилкетонурией, редким наследственным заболеванием, при котором происходит накопление фенилаланина вследствие нарушения выведения его из организма. Отсутствуют доклинические и клинические данные для оценки применения аспартама у детей в возрасте до 12 недель.

#### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия**

Пероральные антикоагулянты: пероральные антикоагулянты и пенициллиновые антibiотики 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 (см. разделы 4.4 и 4.8).

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

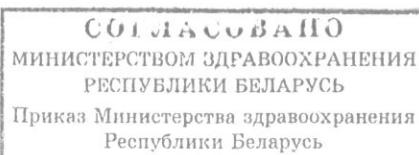
Пробеницид: не рекомендуется применять Аугментин ЕС одновременно с пробеницидом. Пробеницид снижает канальцевую секрецию амоксициллина, и поэтому одновременное применение лекарственного средства Аугментин ЕС и пробеницида может приводить к устойчивому и длительному повышению в крови концентрации амоксициллина, но не claveulanовой кислоты.

Микофенолата мофетил: у пациентов, получавших микофенолата мофетил, после начала применения внутрь комбинации амоксициллина с claveulanовой 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, беременности 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/claveulanовой 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. Необходимо учитывать возможность сенсибилизации. Комбинацию амоксициллин/клавулановая кислота следует применять 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 (например, аллергические реакции, головокружение, судороги), которые могут оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами (см. раздел 4.8).

### **4.8 Нежелательные реакции**

Наиболее частыми побочными реакциями являются диарея, тошнота и рвота.

Нежелательные явления, выявленные в ходе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения, перечислены по системам организма и в соответствии с частотой 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), *частота не известна* (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

#### *Инфекции и инвазии*

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

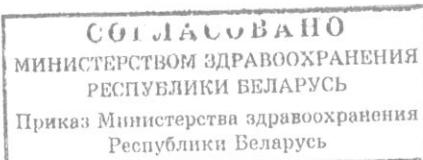
#### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

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

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

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

#### *Нарушения со стороны нервной системы*



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

#### *Желудочно-кишечные нарушения*

Часто: диарея, тошнота, рвота; нечасто: расстройства пищеварения; частота не известна: колит, индуцированный приемом антибиотиков (включая псевдомемброзный колит и геморрагический колит, см. раздел 4.4), черный «волосятый» язык, изменение окраски поверхностного слоя зубной эмали.

Тошнота чаще наблюдается при приеме внутрь высоких доз. Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта могут быть уменьшены при приеме препарата во время еды.

Изменение окраски поверхностного слоя зубной эмали очень редко отмечалось у детей. Тщательный уход за полостью рта помогает предотвратить изменение окраски зубной эмали, которая, как правило, устраняется чисткой зубов.

#### *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Нечасто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ)

Умеренное повышение активности АСТ и/или АЛТ наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамными антибиотиками, однако клиническая значимость данного явления не известна.

Частота не известна: гепатит и холестатическая желтуха.

Данные побочные реакции отмечались при терапии другими пенициллинами и цефалоспоринами (см. раздел 4.4).

#### *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Нечасто: сыпь, зуд, крапивница; редко: мультиформная эритема; частота не известна: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллозный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел 4.4).

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

#### *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Частота не известна: интерстициальный нефрит, кристаллурия (см. раздел 4.9).

#### **Сообщение о 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 и неэффективности лекарственных препаратов.

#### 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

#### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антибактериальные средства для системного применения. Комбинации пенициллинов, в том числе с ингибиторами бета-лактамаз.

**Код ATХ:** J01CR02.

#### 5.1 Фармакодинамические свойства

##### Фармакодинамика

##### 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 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 пенициллином. 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 ( $T > \text{МПК}$ ).

### 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 средства к данной мишени действия.

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

### Пограничные значения

Ниже представлены клинические пограничные значения минимальной подавляющей концентрации амоксициллина/клавулановой кислоты, установленные Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST).

Патоген	Пограничные значения чувствительности (мкг/мл)		
	Чувствительные	Средняя чувствительность	Резистентные
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>4</sup>	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	$\leq 0,5$	1-2	$> 2$

<sup>1</sup> Данные значения получены для концентраций амоксициллина. В целях тестирования чувствительности, концентрация клавулановой кислоты была зафиксирована на значении 2 мг/л.

<sup>2</sup> Значения получены для концентрации Оксациллина.

<sup>3</sup> Пороговые значения в таблице основаны на пороговых значениях ампициллина.

<sup>4</sup> Пороговые значения в таблице основаны на пороговых значениях бензилпенициллина.

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.

### **Чувствительность**

#### **Чувствительные микроорганизмы**

##### **Аэробные грамположительные микроорганизмы:**

*Staphylococcus aureus*, метициллин-чувствительные\*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* и другие бета-гемолитические стрептококки

##### **Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:**

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

#### **Микроорганизмы, для которых возможно наличие приобретенной резистентности**

##### **Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:**

*Klebsiella pneumoniae*

#### **Природно устойчивые микроорганизмы**

##### **Аэробные грамотрицательные микроорганизмы**

*Legionella pneumophila*

##### **Другие микроорганизмы**

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamodiphila psittaci*

*Coxiella burnetti*

*Mycoplasma pneumoniae*

<sup>1</sup>Данная лекарственная форма амоксициллина/claveулановой кислоты подходит для лечения инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, резистентным к пенициллину, только по утвержденным показаниям (см. раздел 4.1).

<sup>2</sup> В некоторых странах ЕС с частотой более 10% сообщалось о штаммах со сниженной чувствительностью.

\*Все метициллин-резистентные амоксициллину/claveулановой кислоте.

сталилококки резистентны к

## 5.2 Фармакокинетические свойства

### Всасывание

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 средние фармакокинетические параметры ( $\pm$  стандартное отклонение) амоксициллина и клавулановой кислоты после приема детьми в дозе 45 мг/3,2 мг/кг каждые 12 часов.

Среднее значение фармакокинетических параметров				
Препарат	$C_{max}$ (мкг/л)	$T_{max}$ (ч)*	$AUC_{(0-t)}$ (мкг · ч/мл)	$T_{1/2}$ (ч)
<b>Амоксициллин</b>				
Аугментин в дозе 45 мг/кг амоксициллина и 3,2 мг/кг клавулановой кислоты каждые 12 часов	15,7 $\pm$ 7,7	2,0 (1,0 – 4,0)	59,8 $\pm$ 20,0	1,4 $\pm$ 0,35
Клавулановая кислота				
	1,7 $\pm$ 0,9	1,1 (1,0 – 4,0)	4,0 $\pm$ 1,9	1,1 $\pm$ 0,29

$C_{max}$  — максимальная концентрация в плазме крови;

$T_{max}$  — время достижения максимальной концентрации в плазме;

$AUC$  — площадь под кривой «концентрация–время»;

$T_{1/2}$  — период полувыведения.

\*Медиана (диапазон)

Концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке при применении комбинированного препарата схожи с теми, которые достигаются при 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 незначительно проникает в спинномозговую жидкость.

В исследованиях на животных не было обнаружено значимой кумуляции компонентов препарата в каких-либо тканях. Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке также обнаружаются следовые количества клавулановой кислоты.

Как амоксициллин, так и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер (см. раздел 4.6).

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

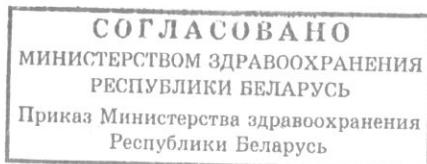
Одновременный прием пробенецида замедляет выведение амоксициллина, но не замедляет выведение клавулановой кислоты (см. раздел 4.5).

### *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.



### *Почекная 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 (см. раздел 4.2).

### *Печеночная недостаточность*

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

## **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 ДАННЫЕ**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Камедь ксантановая, аспартам (E951), кремния диоксид коллоидный безводный, кармеллоза натрия (карбоксиметилцеллюлоза натрия 12), ароматизатор земляничный (содержит мальтодекстрин), кремния диоксид.

### **6.2 Несовместимость**

Не применимо

### **6.3 Срок годности (срок хранения)**

2 года.

Срок годности приготовленной суспензии: 10 дней.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

После разведения суспензию следует хранить не более 10 дней в холодильнике, при температуре от 2 до 8 °C, но не замораживать.

### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °C.

Приготовленную суспензию хранить в холодильнике при температуре 2–8 °C в плотно закрытом флаконе, не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### **6.5 Характер и содержание первичной упаковки**

Порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь 600 мг + 42,9 мг / 5 мл.

23,13 г порошка (для приготовления 100 мл готовой суспензии) во флаконе прозрачного стекла. Флакон закрыт навинчивающейся алюминиевой крышкой с контролем первого вскрытия или закрыт крышкой с внутренней и внешней оболочкой из полипропилена или полиэтилена высокой плотности с устройством против вскрытия флакона детьми и термозапечатываемой мембраной. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем и дозирующей ложкой (градуировка 2,5 мл и 5,0 мл размещена на черпаке (2,5 мл) и ручке (5 мл)) помещают в картонную коробку.

### **6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с лекарственным препаратом**

Перед первым применением необходимо убедиться, что крышка не была вскрыта. Необходимо встряхнуть флакон с порошком. Во флакон следует добавить 90 мл воды, закрыть флакон крышкой, перевернуть и хорошо встряхнуть.

*Альтернативный способ приготовления суспензии:* добавить во флакон с порошком воды, чтобы уровень воды был чуть ниже, чем метка на этикетке флакона. Перевернуть флакон и хорошо встряхнуть, затем долить воды точно до метки. Перевернуть и еще раз хорошо встряхнуть.

При разведении водой образуется суспензия от почти белого до желтовато-коричневого цвета.

Флакон следует хорошо встряхивать перед каждым использованием.

Неиспользованное лекарственное средство и остатки упаковочных материалов подлежат уничтожению в соответствии с локальными требованиями.

## **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

### **7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.**

Представительства ООО «GlaxoSmithKline Export Limited» (Великобритания) в Республике Беларусь

Минск, ул. Воронянского, 7А – 400

Тел. +375-017-3742016

Факс +375-017-3571866

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

10081/13/17/18/

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,  
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 27.08.2018

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Сентябрь 2020

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK.

©2022 Группа компаний GSK или их правообладатель.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь