«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
20_ ж. «____» _____
№ _____ бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Аугментин, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 875 мг/125 мг

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Амоксициллин (амоксициллин тригидраты түрінде), клавулан қышқылы (калий клавуланаты түрінде).

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында:

белсенді заттар: амоксициллин
(амоксициллин тригидраты түрінде) 875 мг;
клавулан қышқылы
(калий клавуланаты түрінде) 125 мг,

қосымша заттар: магний стеараты, титанның қостотығы (Е 171), силикон майы (диметикон 500) және т.б.

Әр таблетканың бір реттік дозасында натрий крахмал гликоляты (А типі) бар – 29 мг.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 бөлімнен қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Таблетканың екі жағында да «АС» таңбалануы және бір жағында сызығы бар, ақ немесе ақ дерлік түсті үлбірлі қабықпен қапталған, капсула пішінді таблеткалар.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

- жедел бактериялық синусит (диагноз расталғанда)
- жедел ортаңғы отит
- созылмалы бронхиттің өршуі (диагноз расталғанда)
- ауруханадан тыс пневмония
- цистит
- пиелонефрит
- тері және жұмсақ тіндердің инфекциясы
- тері асты шелінің қабынуы - целлюлитте, жәндіктер шаққанда, жедел абсцесстер мен жақсүйек-бет маңының флегмоналары
- сүйек және буын инфекциялары (остеомиелит)

Бактерияға қарсы дәрілерді тиісінше қолдану бойынша ресми нұсқауларды назарға алған жөн

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Дозаның әрбір компоненті үшін жеке көрсетілетін жағдайларды қоспағанда, доза біріктірілімдегі амоксициллин мен клавулан қышқылының мөлшеріне қатысты көрсетіледі.

Жеке инфекцияны емдеу үшін таңдалған Аугментин препаратының дозасын таңдау кезінде назарға алу қажет:

– Күтілетін патогендер және олардың бактерияға қарсы агенттерге ықтимал сезімталдығы (4.4 бөл. қараңыз)

– Инфекцияның ауырлығы мен орны

– Төменде көрсетілгендей пациенттің жасы, салмағы және бүйрек функциясы.

Аугментин препаратының альтернативті шығарылу түрлерін (мысалы, амоксициллиннің анағұрлым жоғары дозаларын және/немесе амоксициллиннің клавулан қышқылына әр түрлі арақатынасын қамтамасыз ететіндерді) пайдалануды қажетіне қарай қарастыру керек (4.4 және 5.1 бөл. қараңыз).

Ересектер мен салмағы > 40 кг балалар үшін Аугментин препаратының бұл құрамы мен дәрілік түрі күніне екі рет қабылдаған кезде 1750 мг амоксициллин/250 мг клавулан қышқылының және төмендегі нұсқауларға сәйкес тағайындалған кезде 2625 мг амоксициллин/375 мг клавулан қышқылының жалпы тәуліктік дозасын қамтамасыз етеді. 40 кг-ден кем балалар үшін Аугментин препаратының осы құрамы мен дәрілік түрі төмендегі нұсқауларға сәйкес тағайындалғанда 1000-2800 мг амоксициллин/143-400 мг клавулан қышқылының ең жоғары тәуліктік дозасын қамтамасыз етеді. Егер амоксициллиннің анағұрлым жоғары тәуліктік дозасын қабылдау туралы шешім қабылданса, клавулан қышқылының артық жоғары тәуліктік дозаларын енгізбеу үшін басқа Аугментин препаратын таңдау ұсынылады (4.4 бөл. қараңыз).

Емдеу ұзақтығы пациенттің реакциясына байланысты. Кейбір инфекциялар (мысалы, остеомиелит) ұзақ емдеуді қажет етеді. Емдеу ұзақтығы қайта қараусыз 14 күннен аспауы тиіс (ұзартылған терапияға қатысты 4.4 бөл. қараңыз).

Ересектер мен ≥ 40 кг балалар , ұсынылатын дозалар:

Стандартты доза (барлық көрсетілімдер бойынша)	1 таблетка 875 мг/125 мг тәулігіне 2 рет
Дозаның жоғарылауы (отит, синусит, төменгі тыныс алу жолдарының инфекциясы, несеп-жыныс жолдарының инфекциясы сияқты ауыр инфекцияларда)	1 таблетка 875 мг/125 мг тәулігіне 3 рет

Пациенттердің ерекше топтары

<40 кг балалар:

Балалар таблетка, суспензия немесе педиатриялық псаше түріндегі Аугментинмен ем ала алады.

Ұсынылатын дозалар:

• күніне 25 мг/3,6 мг/кг-ден 45 мг/6,4 мг/кг-ге дейін екі бөлінген доза түрінде;

• күніне 70 мг/10 мг/кг дейін екі бөлінген доза ретінде кейбір инфекцияларда (мысалы, ортаңғы отит, синусит және төменгі тыныс алу жолдарының инфекциялары) қарастырылуы мүмкін.

Дене салмағы 25 кг аз балаларға Аугментин таблеткаларын қабылдауға болмайды, өйткені таблеткаларды бөлуге болмайды.

Төмендегі кестеде 875 мг/125 мг бір таблетка қабылдаған кезде дене салмағы 25-тен 40 кг дейінгі балаларда алынған дозалар (дене салмағының	40	35	30	25	Ұсынылатын бір реттік доза [дене салмағының мг/кг] (жоғарыдан қараңыз)

мг/кг) көрсетілген. Дене салмағы [кг]					
Амоксициллин [дене салмағының мг/кг] бір	21.9	25.0	29.2	35.0	12,5 – 22,5 (35-ке дейін)
Клавулан қышқылы бір реттік дозаға [дене салмағының мг/кг] (1 планшет)	3.1	3.6	4.2	5.0	1,8 – 3,2 (5-ке дейін)

Дене салмағы 25 кг дейінгі және 6 жасқа дейінгі балаларға суспензия немесе педиатриялық саше түріндегі Аугментин тағайындау ұсынылады.

2 жасқа дейінгі балаларда тәулігіне бір кг үшін 45 мг/6,4 мг жоғары дозаларға қатысты Аугментин 7:1 препараттары туралы клиникалық деректер жоқ.

2 айдан кіші пациенттер үшін Аугментин препаратының 7: 1 құрамын қолдану бойынша ешқандай деректер жоқ. Сондықтан пациенттердің осы тобында дозалау бойынша нұсқаулар жоқ.

Егде жастағы пациенттер

Дозаны түзету қажет деп саналмайды.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Дозалауда сақ болыңыз және бауыр функциясын үнемі бақылау керек (4.3 және 4.4 қараңыз).

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Креатинин клиренсі (CrCl) 30 мл мин астам пациенттерде дозаны түзету талап етілмейді.

Креатинин клиренсі 30 мл/мин төмен пациенттерде амоксициллиннің клавулан қышқылына қатынасы 7:1 Аугментин препаратының дәрілік түрін қолдану ұсынылмайды, өйткені дозаны түзету бойынша ешқандай нұсқаулар жоқ.

Қолдану тәсілі

Аугментин препараты пероральді қолдануға арналған.

Аугментин препараты потенциалды асқазан-ішектің көтере алмауын барынша азайту үшін тамақтану кезінде қабылдаған жөн. Таблеткаларды толығымен жұтып, сумен ішіп**,** шайнауға, ұнтақтауға немесе таблетканы бөліктерге бөлуге болмайды. Тұншығу қаупін азайту үшін балаларға бір уақытта бір таблеткадан артық ішуге болмайды.

Емдеу ұзақтығы

Емдеу клиникалық жағдайды қайта қарастырусыз 14 тәуліктен артық жалғаспауы тиіс.

Емнің ұзақтығы пациенттің жүргізілген емге реакциясымен анықталуы тиіс. Кейбір патологиялар (атап айтқанда, остеомиелит) анағұрлым ұзақ курсты қажет етуі мүмкін.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

– пенициллиндерге немесе препараттың кез келген компонентіне аса жоғары сезімталдық

– басқа бета-лактамды антибиотиктерге (цефалоспориндер, карбапенемдер, монобактамдар) белгілі аса жоғары сезімталдық

– амоксициллин/клавулан қышқылы біріктірілімін қабылдау аясында дамыған сарғаю немесе бауыр функциясының бұзылуы (4.8 бөл. қараңыз).

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Амоксициллин/клавулан қышқылымен емдеуді бастар алдында пенициллиндерге, цефалоспориндерге немесе басқа бета-лактамдық заттарға аса жоғары сезімталдық реакцияларының болуы қатысты толығырақ анамнез жинау қажет (4.3 және 4.8 бөл. қараңыз).
Пенициллинмен емделген пациенттерде ауыр және кейде өлімге әкелетін аса жоғары сезімталдық реакциялары (анафилаксиялық және терінің ауыр жағымсыз реакцияларын қоса алғанда) дамуы туралы хабарламалар алынған.
Бұл реакциялар анамнезінде пенициллинге аса жоғары сезімталдығы бар адамдарда және атопиясы бар адамдарда жиі кездеседі. Аллергиялық реакция пайда болған жағдайда амоксициллин/клавулан қышқылымен емдеуді тоқтатып, тиісті баламалы терапияны тағайындау керек (4.8 бөлімді қараңыз).
Гиперсезімталдық реакциялары Коунис синдромы, жедел аллергиялық коронарлық синдром түрінде көрінуі мүмкін, ол стенокардия белгілерімен қатар жүреді және амоксициллин клавуланатына аллергиялық реакцияның дамуы кезінде аллергия медиаторларының шығарылуына пайда болады (4.8-бөлімді қараңыз).
Егер инфекция амоксициллинге төзімді болса, ресми нұсқауларға сәйкес амоксициллиннің орнына амоксициллин/клавулан қышқылын қолдану мүмкіндігін қарастырған жөн.
Қоздырғыштың бета-лактамдық антибиотиктерге төзімділігі жоғары болған жағдайда Аугментин препаратын қолдануға болмайды. *S. pneumoniae* туындаған пенициллинге резистентті инфекцияларды емдеу үшін препаратты қолдану ұсынылмайды.
Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде және препараттың жоғары дозаларын қабылдайтын пациенттерде құрысулар пайда болуы мүмкін.
Инфекциялық мононуклеозға күдік болан кезде қызылша бөртпенің (амоксициллинге) пайда болу мүмкіндігіне байланысты амоксициллин/клавулан қышқылын қолданудан аулақ болу керек.
Амоксициллинмен емдеу кезінде аллопуринолды бір мезгілде қолдану терінің аллергиялық реакцияларының ықтималдығын арттыруы мүмкін.
Ұзақ мерзімді пайдалану кейде сезімтал емес микроорганизмдердің шамадан тыс өсуіне әкелуі мүмкін (4.8 бөл. қараңыз).
Емдеудің басында пустуламен байланысты қызбалық жайылған эритеманың туындауы жедел жайылған экзантемдік пустулездің (ЖЖЭП) симптомы болуы мүмкін (4.9 бөл. қараңыз). Бұл реакция Аугментин қолдануды тоқтатуды қажет етеді және амоксициллинді әрі қарай қабылдауға қарсы көрсетілім болып табылады. Амоксициллин/клавулан қышқылын бауыр жеткіліксіздігі белгілері бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек (4.2, 4.3 және 4.8 бөл. қараңыз).
Бауыр функциясы бұзылуының пайда болу жағдайлары негізінен еркектер мен егде жастағы пациенттерде тіркелді, препаратты ұзақ уақыт бойы қабылдаған балаларда сирек кездеседі. Белгілер мен симптомдар әдетте емдеу кезінде немесе одан кейін бірден дамиды, бірақ кейбір жағдайларда терапия тоқтатылғаннан кейін бірнеше аптадан кейін ғана пайда болуы мүмкін. Бұл симптомдар әдетте қайтымды. Бауырдың зақымдануы ауыр болуы мүмкін және өте сирек жағдайларда өлімге әкелуі мүмкін. Олар әрдайым дерлік күрделі негізгі ауруы бар пациенттерде немесе бауырға әсер ететін дәрілік заттарды қабылдау кезінде пайда болды (4.8 бөл. қараңыз).
Амоксициллинді қоса, барлық дерлік бактерияға қарсы препараттарды қолданғанда антибиотикпен астасқан колит дамығаны туралы хабарланды және оның ауырлығы жеңілден өмірге қауіп төндіретін препараттарға дейін өзгеруі мүмкін. Сондықтан бұл диагнозды диареясы бар пациенттерде антибиотиктерді уақытында немесе қабылдағаннан кейін ескеру қажет. Антибиотикпен астасқан колит дамыған жағдайда амоксициллин/клавулан қышқылын қабылдауды дереу тоқтатып, дәрігермен кеңесіп, тиісті емдеуді бастау керек. Бұл жағдайда антиперистальтикалық дәрілік заттарды қолдануға болмайды.

Дәрілік индукцияланған энтероколит синдромы (DIES) көбінесе амоксициллин/клавуланатпен ем алған балаларда байқалды. Аллергиялық тері немесе респираторлық симптомдар болмаған кезде DIES- ұзаққа созылған құсудың жетекші симптомымен аллергиялық реакция (препаратты қолданудан 1-4 сағаттан кейін) байқалды. Қосымша симптомдарға іштің ауыруы, диарея, гипотензия немесе нейтрофилиямен лейкоцитоз кіруі мүмкін. Шокқа дейінгі үдеуді қоса алғанда ауыр жағдайлар орын алды.
Ұзақ емдеу кезінде бүйрек, бауыр және қан түзу функцияларын қоса, ағзалар жүйесінің функцияларын мерзімді бағалау ұсынылады.
Амоксициллин/клавулан қышқылын қабылдаған пациенттерде протромбин уақытын ұзарту туралы сирек хабарланды. Антикоагулянттар бір уақытта тағайындалған кезде тиісті бақылауды жүргізу қажет. Антикоагулянттардың қажетті деңгейін демеу үшін пероральді антикоагулянттардың дозасын түзету қажет болуы мүмкін. (4.5 және 4.8 бөлімдердіқараңыз).
Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде дозаны бұзылу дәрежесіне қарай түзетуді жүргізу керек. (4.9 бөлімді қараңыз).
Диурезі төмен пациенттерде негізінен парентеральді ем кезінде кристаллурия (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) өте сирек байқалды. Амоксициллиннің жоғары дозаларын енгізген кезде амоксициллин кристаллуриясы мүмкіндігін азайту мақсатында сұйықтықты барабар қабылдауды және диурезді сақтаған жөн. Қуық катетері бар пациенттерде өткізгіштікті үнемі тексеріп отыру керек. (4.8 және 4.9 бөлімді қараңыз).
Амоксициллинмен емдеу кезінде несепте глюкозаның бар-жоғын әрбір тестілеу кезінде ферментативті глюкозооксидаза әдістерін пайдалану керек, өйткені ферментативті емес әдістерді қолданған кезде жалған оң нәтижелер алуға болады.
Аугментинде клавулан қышқылының болуы IgG мен альбуминді эритроциттердің жарғақшаларымен спецификалық емес байланыстыруды тудыруы мүмкін, бұл Кумбс тестінің жалған оң нәтижесіне әкеледі.
Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA тестін пайдалана отырып, амоксициллин/клавулан қышқылын алған, кейіннен аспергиллезді инфекция анықталмаған пациенттерде тесттің оң нәтижелері туралы есептер бар. Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA тестінің көмегімен Aspergillus-ге жатпайтын полисахаридтермен және полифураноздармен айқас реакциялар туралы хабарланды. Сондықтан, амоксициллин/клавулан қышқылын алатын пациенттерде тесттің оң нәтижелерін сақтықпен түсіндіру және диагностиканың басқа әдістерімен растау керек.
Бұл дәрінің құрамында бір таблеткаға 1 ммоль натрий (23 мг) аз, яғни құрамында натрий жоқ.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Пероральді антикоагулянттар

Пероральді антикоагулянттар мен пенициллинді антибиотиктер практикада өзара әрекеттесуі туралы есептерсіз кеңінен пайдаланылды. Алайда, әдебиетте амоксициллин курсы тағайындалған, аценокумаролмен немесе варфаринмен емделіп жүрген пациенттерде халықаралық қалыптасқан қатынастың жоғарылау жағдайлары бар. Егер біріккен ем қажет болса, амоксициллинді қосумен немесе алып тастаумен протромбин уақыты немесе халықаралық қалыптасқан қатынас мұқият бақылануы тиіс. Одан өзге, пероральді антикоагулянттардың дозасын түзету қажет болуы мүмкін (4.4 және 4.8 бөл. қараңыз).

Метотрексат

Пенициллиндер уыттылықтың потенциалды ұлғаюын тудыра отырып, метотрексат экскрециясын төмендетуі мүмкін.

Пробенецид
Пробенецидті бірге қабылдау ұсынылмайды. Пробенецид амоксициллиннің бүйректегі өзекшелік секрециясын азайтады. Пробенецидті бір мезгілде қабылдау қандағы клавулан қышқылы емес, бірақ амоксициллин деңгейінің жоғарылауына және ұзаруына әкелуі мүмкін.
Микофенолят мофетил
Микофенолят мофетилін қабылдайтын пациенттерде амоксициллинге қоса клавулан қышқылын қабылдау басталған соң белсенді метаболит - микофенол қышқылының (MPA) доза алдындағы концентрациясының 50% төмендеуі байқалды. Доза алдындағы деңгейінің өзгеруі MPA жалпы экспозициясының өзгерісін дәл дерлік көрсетпеуі мүмкін. Демек, трансплантат дисфункциясының клиникалық белгілері болмаса, әдетте, микофенолат мофетилінің дозасын өзгерту міндетті емес. Дегенмен де, біріктірілім кезінде және антибиотиктермен емдеуден кейін тез арада мұқият мониторинг өткізу керек.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация.
Жүктілік
Клиникаға дейінгі зерттеулер жүктіліктің, эмбрионның/шарананың дамуына, босануға немесе босанғаннан кейінгі дамуға тікелей немесе жанама зиянды әсерін көрсеткен жоқ. Адамдарда жүктілік кезінде амоксициллин/клавулан қышқылының біріктірілімін пайдалану туралы шектеулі деректер туа біткен даму кемістіктерінің жоғары қаупін көрсетпейді. Шарана қабықтары мерзімінен бұрын жарылған әйелдерде жүргізілген бір зерттеуде амоксициллин/клавулан қышқылымен профилактикалық терапия нәрестелерде некроздаушы энтероколиттің даму қаупінің жоғарылауымен байланысты болуы мүмкін екендігі анықталды. Препаратты дәрігер тағайындаған жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезінде қолдануға болмайды.
Бала емізу
Екі белсенді зат та емшек сүтіне бөлінеді. Аугментин препаратының әсер етуші заттарының іздік мөлшерінің емшек сүтіне енуімен байланысты сенсибилизацияның, диареяның немесе ауыз қуысының шырышты қабық кандидозының даму мүмкіндігін қоспағанда, емшек еметін балаларда ешқандай басқа қолайсыз әсерлер байқалған жоқ. Емшектегі балаларда жағымсыз әсерлер туындаған жағдайда емшек емізуді тоқтату қажет. Аугментин препаратын ана үшін болжамды пайда балаға төнетін потенциалды қауіптен асып кетсе, бала емізу кезінде қолдануға болады.
Фертильділік
Деректер жоқ.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері
Препарат бас айналуды тудыруы мүмкін болғандықтан, пациенттерге көлік құралын басқару немесе қозғалмалы механизмдермен жұмыс істеу кезіндегі сақтық шаралары туралы ескерту қажет.

4.8 Жағымсыз реакциялар
Жағымсыз реакциялар келесі диапазондар мен белгілерді қолдана отырып жиілік бойынша жіктелді*: өте жиі (≥1/10), жиі (≥1/100 - < 1/10), сирек (≥ 1/1000 - < 1/100), сирек (≥1/10000 - < 1/1000), өте сирек (< 1/10000), жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес)*.

Инфекциялар мен инвазиялар	
Тері және шырышты қабықтардың кандидозы	Жиі
Сезімтал емес микроорганизмдердің	Жиілігі белгісіз

жылдам өсуі	
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	
Қайтымды лейкопения (нейтропенияны қоса), тромбоцитопения	Сирек
Тромбоцитопения	Сирек
Қайтымды агранулоцитоз	Жиілігі белгісіз
Гемолиздік анемия	Жиілігі белгісіз
Қан кету уақытының және протромбин уақыты индексінің ұлғаюы[1]	Жиілігі белгісіз
Иммундық жүйенің бұзылуы [10]	
Ангионевроздық ісіну	Жиілігі белгісіз
Анафилаксия	Жиілігі белгісіз
Транзиторлық сарысу ауруына ұқсас анафилаксия	Жиілігі белгісіз
Аллергиялық васкулит	Жиілігі белгісіз
Жүйке жүйесінің бұзылулары	
Бас айналуы	Жиі емес
Бас ауыру	Жиі емес
Қайтымды жоғары белсенділік	Жиілігі белгісіз
Құрысу [2]	Жиілігі белгісіз
Асептикалық менингит	Жиілігі белгісіз
Асқазан-ішек бұзылыстары	
Диарея	Өте жиі
Жүрек айнуы [3]	Жиі
Құсу	Жиі
Ас қорытудың бұзылуы	Жиі емес
Антибиотикпен астасқан колит [4]	Жиілігі белгісіз
Қара түкті тіл	Жиілігі белгісіз
Дәрілік препаратпен индукцияланған энтероколит синдромы	Жиілігі белгісіз
Жедел панкреатит	Жиілігі белгісіз
Гепатобилиарлық бұзылыстар	
АЛТ/АСТ бауыр ферменттері деңгейінің орташа жоғарылауы [5]	Жиі емес
Гепатит [6]	Жиілігі белгісіз
Холестаздық сарғаю [6]	Жиілігі белгісіз
Тері және теріасты шелінің аурулары [7]	
Тері бөртпесі	Жиі емес
Қышыну	Жиі емес
Есекжем	Жиі емес
Көп формалы эритема	Сирек
Стивенс-Джонсон синдромы	Жиілігі белгісіз
Уытты эпидермальді некролиз	Жиілігі белгісіз

Буллезді эксфолиативті дерматит	Жиілігі белгісіз
Жедел жайылған экзантемалық пустулез (AGEP)[9]	Жиілігі белгісіз
Эозинофилиямен және жүйелі симптомдармен жүретін дәрілік реакция (DRESS).	Жиілігі белгісіз
Iga тәуелді сызықтық дерматоз	Жиілігі белгісіз
Бүйрек және несеп бұзылыстары	
Интерстициальді нефрит	Жиілігі белгісіз
Кристаллурия[8] бүйректің жедел зақымдануын қоса алғанда	Жиілігі белгісіз
Жүрек бұзылыстары	
Коунис синдромы (4.4 бөлімді қараңыз)	Жиілігі белгісіз
1 4.4 бөлімді қараңыз. 2 4.4 бөлімді қараңыз. 3 Жүрек айнуы көбінесе пероральді дозалардың жоғарылауымен байланысты. Егер асқазан-ішек жолдарының реакциялары айқын болса, онда оларды тамақтану алдында амоксициллин / клавулан қышқылын қабылдау арқылы азайтуға болады. 4 Соның ішінде жалған жарғақшалы колит және геморрагиялық колит (4.4 бөлімді қараңыз) 5 Бета-лактамды антибиотиктерді қабылдаған пациенттерде АСТ және/немесе АЛТ деңгейінің орташа жоғарылауы байқалды, бірақ бұл нәтижелердің маңыздылығы белгісіз. 6 Бұл құбылыстар басқа пенициллиндермен және цефалоспориндермен байқалды (4.4 бөлімді қараңыз). 7 Кез келген аса жоғары сезімталдық дерматит реакциясы пайда болса, емдеуді тоқтату керек (4.4 бөлімді қараңыз). 8 4.9 бөлімді қараңыз. 9 4.4 бөлімді қараңыз. 10 4.3 және 4.4 бөлімдерді қараңыз.	

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасына жүйелі мониторингті қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК.

http://www.ndda.kz

4.9 Артық дозалану

Симптомдары: асқазан-ішек бұзылыстары және су-электролит теңгерімінің бұзылуы мүмкін.

Аугментин препаратын бүйрек функциясы төмендеген пациенттерге тағайындаған кезде немесе жоғары дозаларды пайдаланған кезде құрысулар дамуы мүмкін.

Амоксициллиннің көпіршікті катетерлерде, әсіресе вена ішіне енгізу арқылы жоғары дозаларды тағайындағаннан кейін шөгуі мүмкін (4.4 бөл. қараңыз).

Емі: симптоматикалық ем жүргізу, су-электролит теңгерімін түзету. Аугментин препараты гемодиализ арқылы қаннан шығарылады.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Жүйелі қолдануға арналған бактерияға қарсы препараттар. Бактерияға қарсы бета-лактамды препараттар, пенициллиндер. Пенициллиндер, бета-лактамаза тежегіштерімен біріктірілімде. Амоксициллин және бета-лактамаза тежегіші.
АТХ коды J01CR02

Әсер ету механизмі

Амоксициллин – бұл кең ауқымды әсер ететін жартылай синтетикалық (бета-лактамдық) антибиотик, көптеген грам-оң және грам-теріс микроорганизмдерге қарсы белсенді. Амоксициллин бета-лактамазалардың әсерінен жойылады және осы ферментті өндіретін микроорганизмдерге әсер етпейді.

Амоксициллиннің әсер ету механизмі бактериялардың жасуша қабырғасының пептидогликандар биосинтезін тежеуден тұрады, бұл әдетте лизиске және жасуша өліміне әкеледі.

Клавулан қышқылы – бұл бета-лактам, құрылымдық жағынан пенициллиндерге жақын, ол әдетте пенициллиндер мен цефалоспориндерге төзімді микроорганизмдерде анықталатын фермент — бета-лактамазалардың кең ауқымының белсенділігін жою қабілетіне ие. Ол кейбір бета-лактамаза ферменттерінің белсенділігін жояды, осылайша амоксициллин белсенділігінің жойылуын алдын алады. Клавулан қышқылының өзі клиникалық маңызды бактерияға қарсы әсер етпейді.

Фармакокинетикалық/фармакодинамикалық байланыс

Ең төменгі тежегіш концентрациядан (T>MIC) асып кету уақыты амоксициллин үшін тиімділіктің негізгі анықтаушы факторы болып саналады.

Резистенттіліктің даму механизмі

Аугментин препаратына резистенттілікті дамытудың 2 механизмі бар

– B, C, D кластарын қоса, клавулан қышқылының әсеріне сезімтал емес бактериялық бета-лактамазалармен белсенділіктің жойылуы;

– пенициллин-байланыстырушы ақуыздың деформациясы, бұл микроорганизмге қатысты антибиотик аффинділігінің төмендеуіне әкеледі;

Бактериялық қабырғаның өткізбеушілігі, сондай-ақ помпа механизмдері, әсіресе грам-теріс микроорганизмдердегі резистенттілікті тудыруы немесе дамуына ықпал етуі мүмкін.

Бақылау нүктелері

Амоксициллин/клавулан қышқылы үшін ЕТТК шегі Еуропадағы микробқа қарсы сезімталдықты тестілеу комитетінің (EUCAST) мәндеріне сәйкес келеді.

Организм	Сезімталдықтың шектік мәндері (мкг/мл)	
	Сезімтал	Төзімді
Haemophilus influenzae	≤ 0.001[1]	> 2[1]
Moraxella catarrhalis	≤ 1[1]	> 1[1]
Staphylococcus spp.	Ескерту [2a, 3a, 3b, 4]	Ескерту [2a, 3a, 3b, 4]
Enterococcus spp.[7]	≤ 4[1, 5]	> 8[1, 5]
Streptococcus groups A, B, C, G [2b, 8] (менингиттен басқа көрсетілімдер)	Ескерту [2b]	Ескерту [2b]
Streptococcus pneumoniae [8]	≤ 0.5[1, 6]	> 1[1, 6]
Enterobacterales асқынбаған ИМП үшін	≤ 32[1]	> 32[1]
Грамтеріс анаэробтар	≤ 4[1]	> 8[1]

Грамоң анаэробтар (Clostridioides difficile қоспағанда)	≤ 4[1]	> 8[1]
Түрлермен байланысты емес бақылау нүктелері	≤ 2[1]	> 8[1]
Viridans тобының стрептококктары 8	Ескерту [2a, 9]	Ескерту [2a, 9]
Pasteurella multocida	≤ 1[1]	> 1[1]
Burkholderia pseudomallei	≤ 0.001[1]	> 8[1]

[1] Сезімталдықты анықтау үшін клавулан қышқылының концентрациясы 2 мг/л деңгейінде белгіленеді.

[2a] Кестедегі шекаралық мәндердің мәндері бензилпенициллин үшін шекаралық мәндерге негізделген. Сезімталдық бензилпенициллинге сезімталдықпен бағаланады.

[2b] А, В, С және Г топтарындағы стрептококктардың пенициллиндерге сезімталдығы В тобындағы стрептококктарға арналған феноксиметилпенициллиндер мен изоксазолилпенициллиндерді қоспағанда, бензилпенициллинге (менингиттен басқа көрсетілімдер) сезімталдығымен анықталады.

[3a] Стафилококктардың көпшілігі пенициллиназа өндірушілері, ал кейбіреулері метициллинге төзімді. Кез келген механизм оларды бензилпенициллинге, феноксиметилпенициллинге, ампициллинге, амоксициллинге, пиперациллинге және тикарциллинге төзімді етеді. Бензилпенициллин мен цефокситинге сезімтал стафилококктар барлық пенициллиндерге сезімтал ретінде тіркелуі мүмкін. Бензилпенициллинге төзімді, бірақ цефокситинге сезімтал стафилококктар бета-лактамаза тежегіштерінің, изоксазолилпенициллиндердің (оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин және флуклоксациллин) және нафциллиннің біріктірілімдеріне сезімтал. Пероральді қабылданған агенттер үшін инфекция орнында жеткілікті әсер ету үшін сақтық таныту керек. Цефокситинге төзімді стафилококктар барлық пенициллиндерге төзімді.

[3b] Коагулазонегативті стафилококктардың көпшілігі пенициллиназа продуценттері болып табылады, ал кейбіреулері метициллинге төзімді. Кез келген механизм оларды бензилпенициллинге, феноксиметилпенициллинге, ампициллинге, амоксициллинге, пиперациллинге және тикарциллинге төзімді етеді. Қазіргі уақытта қолжетімді бірде-бір әдіс коагулазонегативті стафилококктардағы пенициллиназа өнімін сенімді түрде анықтай алмайды, бірақ метициллинге резистенттілікті сипатталғандай цефокситинмен анықтауға болады.

[4] Ампициллинге сезімтал S. saprophyticus mecA-теріс және ампициллинге, амоксициллинге және пиперациллинге сезімтал (бета-лактамаза тежегішінсіз немесе онымен).

[5] Ампициллинге, амоксициллинге және пиперациллинге сезімталдықты (бета-лактамаза тежегішімен немесе онсыз) ампициллин бойынша бағалауға болады. Ампициллинге резистенттілік E. faecalis-те (ЕТТК көмегімен растау керек) сирек кездеседі, бірақ E. faecium-де жиі кездеседі.

[6] Бета-лактамдарға резистенттілік механизмдерін анықтау үшін 1 мкг оксациллинмен дискілік скрининг-тест немесе бензилпенициллинмен МИК тест қолданылуы керек. Скрининг теріс нәтиже берген жағдайда (оксациллиннің тежелу аймағы ≥20 мм немесе бензилпенициллин ЕТТК ≤0,06 мг/л) клиникалық шекаралық мәндер қолжетімді барлық бета-лактам агенттері әрі қарай тестілеусіз сезімтал болып саналуы мүмкін.

[7] Энтерококктар үшін аминопенициллиннің шекаралық мәндері вена ішіне енгізуге негізделген. Пероральді енгізу тек несеп шығару жолдарының инфекцияларында қолданылады.

[8] Бета-лактамаза тежегішін қосу клиникалық пайда әкелмейді.

[9] Бензилпенициллинді (МИК немесе диско-диффузиялық) жасыл стрептококктардағы бета-лактамға төзімділікті скрининг үшін қолдануға болады. Скрининг кезінде теріс ретінде жіктелген изоляттар клиникалық шекаралық мәндер көрсетілген бета-лактамдық агенттерге сезімтал ретінде тіркелуі мүмкін. Скрининг кезінде оң ретінде жіктелген изоляттар жеке қоздырғыштарға сезімталдыққа тексерілуі ктиіс. Бензилпенициллинге скрининг нәтижесі теріс изоляттар үшін (ЕТТК ≤0,25 мг/л) сезімталдықты бензилпенициллин немесе ампициллин бойынша бағалауға болады. Бензилпенициллин-оң изоляттар үшін (ЕТТК >0,25 мг/л) сезімталдық ампициллин бойынша анықталады.

Төзімділіктің таралуы географиялық және жекелеген түрлер үшін уақыт өте келе ауытқуы мүмкін және әсіресе ауыр инфекцияларды емдеуде резистенттілік туралы жергілікті ақпарат қажет. Қажет болса, резистенттіліктің жергілікті таралуы агенттің инфекциялардың кем дегенде кейбір түрлері үшін пайдалылығы күмән тудыратын кезде маманнан кеңес алу керек.

Жоғары сезімтал қоздырғыштар

Грам-оң аэробтар

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (метициллинге сезімтал) [£]

Коагулазонегативті стафилококктар (метициллинге сезімтал)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae[1]

Streptococcus pyogenes және басқа бета-гемолитикалық стрептококктар

Streptococcus viridans тобы

Грамтеріс аэробтар

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

Haemophilus influenza

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Анаэробты микроорганизмдер

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Жүре пайда болуы ықтимал резистенттілігі бар микроорганизмдер

Грам-оң аэробтар

*Enterococcus faecium**

Грамтеріс аэробтар

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumonia

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Табиғи резистенттілігі бар микроорганизмдер:

Грамтеріс аэробтар

Acinetobacter species

Citrobacter freundii

Enterobacter species

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia species

Pseudomonas species

Serratia species
Stenotrophomonas maltophilia
Басқалары:
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae.
* Жүре пайда болған резистенттілік болмаған кездегі табиғи сезімталдық.
£ Барлық метициллин-резистентті стафилококктар амоксициллинге / клавулан қышқылына төзімді.
1 Пенициллиндерге резистентті *Streptococcus pneumoniae* штамдарын қоспағанда. *4.2 және 4.4 бөл. қараңыз).*
2 Сезімталдығы төмен штаммдар кейбір ЕО елдерінде 10%-дан астам жиілікте тіркелді.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңірілуі

Амоксициллин мен клавуланат pH физиологиялық мәні бар сулы ерітінділерде жақсы ериді, пероральді қабылдағаннан кейін асқазан-ішек жолынан жылдам және толық сіңіріледі. Амоксициллин мен клавулан қышқылының сіңуі препаратты тамақтанудың басында қабылдаған жағдайда тиімді. Препаратты ішке қабылдағаннан кейін оның биожетімділігі 70% құрайды. Препараттың екі компонентінің де бейіні ұқсас және шамамен 1 сағат ішінде плазмадағы ең жоғары концентрацияға (T_{max}) жетеді. Қан сарысуындағы амоксициллин мен клавулан қышқылының концентрациясы амоксициллин мен клавулан қышқылын, сондай-ақ әрбір компонентті жеке-жеке бірге қолданған жағдайда бірдей.

Төменде амоксициллин/клавулан қышқылы (күніне екі рет 875 мг/125 мг таблетка) дені сау еріктілер тобына аш қарынға берілген зерттеудің фармакокинетикалық нәтижелері келтірілген. Фармакокинетикалық параметрлердің орташа мәндері

(±SD) Фармакокинетикалық параметрлердің орташа мәні					
Енгізілген белсенді зат (заттар)	Доза	Cmax	Tmax *	AUC (0-24h)	T 1/2
	(мг)	(μg/мл)	(h)	(μg.h/мл)	(h)
Амоксициллин					
AMX/CA 875 мг/125 мг	875	11.64 ± 2.78	1.50 (1.0-2.5)	53.52 ± 12.31	1.19 ± 0.21
Клавулан қышқылы					
AMX/CA 875 мг/125 мг	125	2.18 ± 0.99	1.25 (1.0-2.0)	10.16 ± 3.04	0.96 ± 0.12
AMX – амоксициллин, CA – клавулан қышқылы * Медиана (диапазон)					

Аугментин препаратын қолданған кезде қан сарысуындағы амоксициллин концентрациясы амоксициллинмен монотерапия кезінде баламалы дозаларды пероральді қабылдаған кездегідей болады.

Таралуы

Амоксициллин мен клавулан қышқылының плазма ақуыздарымен байланысуы орташа: клавулан қышқылы үшін 25% және амоксициллин үшін 18%. Көрінетін таралу көлемі амоксициллин үшін шамамен 0,3-0,4 л/кг және клавулан қышқылы үшін шамамен 0,2 л/кг құрайды.

Амоксициллин мен клавулан қышқылының терапиялық концентрациясына әр түрлі мүшелер мен тіндерде, интерстициальді сұйықтықта (өкпе, құрсақ қуысы ағзалары, өт қабы, май, сүйек және бұлшықет тіндері, плевралық, синовиальді және перитонеальді сұйықтықтар, тері, өт, іріңді бөлініс, қақырық) қол жеткізіледі. Амоксициллин мен клавулан қышқылы іс жүзінде жұлын сұйықтығына енбейді.
Амоксициллин, көптеген пенициллиндер сияқты, емшек сүтімен бөлініп шығады. Сондай-ақ, емшек сүтінде клавулан қышқылының іздік мөлшері анықталды. Сенсибилизация қаупін қоспағанда, амоксициллин және клавулан қышқылы емшектегі сәбидің денсаулығына кері әсер етпейді. Амоксициллин мен клавулан қышқылы плаценталық бөгет арқылы өтеді (4.6 бөл. қараңыз).
Биотрансформациясы
Амоксициллин қабылданған дозаның 10-25%-ына баламалы мөлшерде белсенді емес пенициллин қышқылы түрінде несеппен ішінара бөлінеді. Организмдегі клавулан қышқылы қарқынды метаболизмге ұшырайды және несеп пен нәжіспен, сондай-ақ дем шығарған ауа арқылы көмірқышқыл газы ретінде шығарылады.
Элиминациясы
Амоксициллин негізінен бүйрек арқылы шығарылады, ал клавулан қышқылы бүйректік, сондай-ақ бүйректен тыс механизмдер арқылы шығарылады. 250 мг/125 мг немесе 500 мг/125 мг бір таблетканы ішке бір рет қабылдағаннан кейін шамамен 60-70% амоксициллин және 40-65% клавулан қышқылы алғашқы 6 сағат ішінде несеппен өзгермеген түрде шығарылады.
Түрлі зерттеулер көрсеткендей, несеп шығару амоксициллин үшін 50-85% және клавулан қышқылы үшін 24 сағат ішінде 27-60% құрайды. Клавулан қышқылы жағдайында препараттың ең көп мөлшері қабылдағаннан кейін алғашқы 2 сағат ішінде шығарылады.
Пробенецидті бір мезгілде қолдану амоксициллиннің шығарылуын кешіктіреді, бірақ клавулан қышқылының бүйрекпен шығарылуын кешіктірмейді (4.5 бөл. қараңыз).
Жасы
Амоксициллиннің жартылай шығарылу кезеңі шамамен 3 айдан 2 жасқа дейінгі балаларда және үлкен жастағы балалар мен ересектерде ұқсас. Өмірдің бірінші аптасында өте кішкентай балалар үшін (оның ішінде шала туылған нәрестелер) бүйрек арқылы шығару жолдарының жетілмегендігіне байланысты қабылдау арасындағы аралық күніне екі реттен аспауы керек. Егде жастағы пациенттерде көбінесе бүйрек функциясы төмендейтіндіктен, дозаны сақтықпен таңдау, сондай-ақ бүйрек функциясын бақылау қажет.
Жынысы
Амоксициллин/клавулан қышқылының біріктірілімін пероральді қабылдағаннан кейін дені сау еркектер мен әйелдер амоксициллин немесе клавулан қышқылының фармакокинетикасына айтарлықтай әсер еткен жоқ.
Бүйрек функциясының бұзылуы
Амоксициллин/клавулан қышқылы біріктірілімінің жалпы сарысулық клиренсі бүйрек функциясының төмендеуімен пропорционалды түрде азаяды. Препарат клиренсінің төмендеуі клавулан қышқылына қарағанда амоксициллин үшін анағұрлым айқын, өйткені амоксициллиннің көп бөлігі бүйрек арқылы шығарылады. Сондықтан бүйрек жеткіліксіздігі кезіндегі дозалар клавулан қышқылының тиісті деңгейлерін сақтай отырып, амоксициллиннің шамадан тыс жинақталуын болдырмауы тиіс (4.2 бөл. қараңыз).
Бауыр функциясының бұзылуы
Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде дозаны сақтықпен тағайындау, сондай-ақ бауыр функциясын тұрақты бақылау керек.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Фармакологиялық қауіпсіздікті, көп реттік енгізу кезіндегі уыттылықты, геноуыттылықты, ұрпақ өрбіту және онтогенетикалық уыттылықты стандартты зерттеу нәтижелері бойынша алынған клиникаға дейінгі деректерде адам үшін ерекше зиян анықталған жоқ.
Клиникалық зерттеулерде анықталмаған, бірақ клиникалық зерттеулерде қолданылған дозаларға ұқсас дозаларда (асқазанның тітіркенуі, құсу және тіл түсінің өзгеруі) ДП әсері кезінде жануарларда анықталған мынадай жағымсыз реакциялар бар, бұл клиникалық мәнге ие болуы мүмкін.
Амоксициллин/ клавулан қышқылының немесе оның компоненттерінің канцерогенділігін зерттеу жүргізілген жоқ.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттар тізбесі

Магний стеараты
Натрий крахмал гликоляты А типі
Сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы
Микрокристалды целлюлоза
«Opadry OY-S-7300» үлбірлі қабық құрамы:
Титанның қостотығы (Е 171)
Гипромеллоза (5 cps)
Гипромеллоза (15 cps)
Макрогол 4000
Макрогол 6000
Силикон майы (диметикон 500)

6.2. Үйлесімсіздігі

Қатысты емес

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл
Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтық шаралары

25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

7 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынады.
1 пішінді қаптамадан алюминий фольгадан жасалған пакетке салынады.
2 пакеттен медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған пакетке салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары.

Ерекше талаптар жоқ.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

СмитКляйн Бичем Лимитед, Ұлыбритания
980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW89GS, United Kingdom

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдары мына мекенжайға жолдау керек:
«Registrarius» ЖШС

Мекенжайы: Алматы қ., Бостандық ауданы, Байзақов көшесі 280, Smart Point-2 коворкинг орталығы, 29-кеңсе.
Тел.: +7 727 313-12-07, +7 771 888-77-11
Дәрілік препараттың сапасына шағымдарды электронды поштаға жіберу керек: QDNP.Complaints@gsk.com
Жағымсыз реакциялар туралы хабарламаларды электронды поштаға жіберу керек: safety_kz@smart-pharma.group

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ
ҚР-ДЗ-5№004473

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН
Бірінші тіркеу күні 12.02.2007
Тіркеу (қайта тіркеу) соңғы рет расталған күн: 30.01.2017

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН
Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады http://www.ndda.kz