

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля»
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от «___» _____ 202 г.

№ _____

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Аугментин, 875 мг/125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Амоксициллин (в виде амоксициллина тригидрата), кислота клавулановая (в виде калия клавуланата).

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит:

активные вещества: амоксициллин

(в виде амоксициллина тригидрата) 875 мг;

кислота клавулановая

(в виде калия клавуланата) 125 мг,

вспомогательные вещества: магния стеарат, титана диоксид (Е 171), масло силиконовое (диметикон 500) и др.

Каждая таблетка содержит натрия крахмала гликолята (тип А) в разовой дозе – 29 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки капсуловидной формы, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне и маркировкой «АС» на обеих сторонах таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- острый бактериальный синусит (при подтвержденном диагнозе)
- острый средний отит
- обострение хронического бронхита (при подтвержденном диагнозе)
- внебольничная пневмония
- цистит
- пиелонефрит
- инфекции кожи и мягких тканей
- воспаление подкожной клетчатки – целлюлит, укусы животных, острые абсцессы и флегмоны челюстно-лицевой области
- инфекции костей и суставов (остеомиелит)

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по соответствующему применению антибактериальных средств

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза выражается относительно содержания амоксициллина и клавулановой кислоты в комбинации, за исключением случаев, когда для каждого компонента дозы указываются отдельно.

При выборе дозы препарата Аугментин, выбранной для лечения отдельной инфекции, необходимо принять к сведению:

- Ожидаемые патогены и их вероятная восприимчивость к антибактериальным агентам (см. раздел 4.4)
- Тяжесть и место заражения
- Возраст, вес и почечная функция пациента, как показано ниже.

Использование альтернативных форм выпуска препарата Аугментин (например, те, которые обеспечивают более высокие дозы амоксициллина и/или различные соотношения амоксициллина к клавулановой кислоте) следует рассматривать по мере необходимости (смотрите разделы 4.4 и 5.1).

Для взрослых и детей весом > 40 кг, данный состав и лекарственная форма препарата Аугментин обеспечивает общую суточную дозу 1750 мг амоксициллина/250 мг клавулановой кислоты при приеме дважды в день и 2625 мг амоксициллина/375 мг клавулановой кислоты при назначении в соответствии с рекомендациями ниже. Для детей менее 40 кг данный состав и лекарственная форма препарата Аугментин обеспечивает максимальную суточную дозу 1000-2800 мг амоксициллина/143-400 мг клавулановой кислоты при назначении в соответствии с рекомендациями ниже. Если принимается решение о приеме более высокой суточной дозы амоксициллина, рекомендуется выбрать другой препарат Аугментин, чтобы избежать введения излишне высоких суточных доз клавулановой кислоты (см. раздел 4.4).

Продолжительность терапии зависит от реакции пациента. Некоторые инфекции (например, остеомиелит) требуют более длительного лечения. Продолжительность лечения не должна превышать 14 дней без пересмотра (см. раздел 4.4 относительно продленной терапии).

Взрослые и дети > 40 кг, рекомендуемые дозы:

Стандартная доза (при всех показаниях)	1 таблетка 875 мг/125 мг 2 раза в сутки
Повышенная доза (при тяжелых инфекциях, таких как отит, синусит, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции мочеполового тракта)	1 таблетка 875 мг/125 мг 3 раза в сутки

Особые группы пациентов

Дети < 40 кг:

Дети могут получать лечение Аугментином в форме таблеток, суспензии или педиатрических саше.

Рекомендуемые дозы:

- от 25 мг/3,6 мг/кг/день до 45 мг/6,4 мг/кг/день в виде двух разделенных доз;
- до 70 мг/10 мг/кг/день в виде двух разделенных доз может рассматриваться при некоторых инфекциях (таких как средний отит, синусит и инфекции нижних дыхательных путей).

Детям с массой тела менее 25 кг нельзя принимать таблетки Аугментин, т.к. таблетки нельзя делить.

В таблице ниже представлены полученные дозы (мг/кг массы тела) у детей с массой тела от 25 до 40 кг при приеме одной	40	35	30	25	Рекомендуемая разовая доза [мг/кг тела вес] (см. выше)
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----	----	----	----	--------------------------------------------------------

таблетки 875 мг/125 мг.					
Масса тела [кг]					
Амоксициллин [мг/кг телавес] на один	21.9	25.0	29.2	35.0	12,5 – 22,5 (до 35)
Клавулановая кислота [мг/кг массы тела] на разовую дозу (1планшет)	3.1	3.6	4.2	5.0	1,8 – 3,2 (до 5)

Детям с массой тела до 25 кг и младше 6 лет рекомендуется назначать Аугментин в форме суспензии или педиатрических саше.

Отсутствуют клинические данные о препаратах Аугментина 7:1 в отношении доз выше 45 мг/6,4 мг на кг в сутки у детей младше 2 лет.

Нет никаких данных по применению состава препарата Аугментин 7: 1 для пациентов младше 2 месячного возраста. Поэтому нет рекомендаций по дозированию в этой группе пациентов.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не считается необходимой.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Дозировка с осторожностью и регулярный контроль функции печени (см. 4.3 и 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется у пациентов с клиренсом креатинина (CrCl) более 30 мл мин.

У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин применение лекарственной формы препарата Аугментин с отношением амоксициллина к клавулановой кислоте 7:1 не рекомендуется, так как нет никаких рекомендаций по корректировке дозы.

Способ применения

Препарат Аугментин предназначен для перорального применения.

Препарат Аугментин следует принимать во время приема пищи, чтобы минимизировать потенциальную желудочно-кишечную непереносимость. Таблетки нужно проглатывать целиком, запивая водой, нельзя разжевывать, измельчать или делить таблетку на части. Чтобы снизить риск удушья, детям нельзя проглатывать более одной таблетки за раз.

Длительность лечения

Лечение не должно продолжаться более 14 суток без пересмотра клинической ситуации. Продолжительность терапии должна определяться реакцией пациента на проводимое лечение. Некоторые патологии (в частности, остеомиелит) могут потребовать более длительного курса.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к пенициллинам или к любому компоненту препарата
- известная гиперчувствительность к другим бета-лактамам антибиотикам (цефалоспорином, карбапенемам, монобактамам)
- желтуха или нарушение функции печени, развившиеся на фоне приема комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты (см. раздел 4.8)

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом терапии амоксициллин/клавулановой кислотой, необходимо собрать подробный анамнез относительно наличия реакций гиперчувствительности к

пенициллинам, цефалоспорином или другие бета-лактамы веществам (см. раздел 4.3 и 4.8).

Были получены сообщения о развитии серьезных, иногда летальных реакций гиперчувствительности (включая анафилактикоидные и тяжелые кожные нежелательные реакции), у пациентов, получающих терапию пенициллином. Эти реакции чаще встречаются у людей с гиперчувствительностью к пенициллину и атопией в анамнезе. В случае возникновения аллергической реакции, терапия амоксициллином/клавулановой кислотой должна быть прекращена и назначена соответствующая альтернативная терапия. Реакции гиперчувствительности могут проявляться в виде синдрома Коуниса, острого аллергического коронарного синдрома, который сопровождается признаками стенокардии и возникает на выброс медиаторов аллергии при развитии аллергической реакции на амоксициллина клавуланат (см. раздел 4.8).

В случае если инфекция оказалась устойчивой к амоксициллину, следует рассмотреть возможность использования амоксициллина/клавулановой кислоты вместо амоксициллина в соответствии с официальными рекомендациями.

При высоком риске устойчивости возбудителя к бета-лактамам антибиотикам не следует применять препарат Аугментин. Не рекомендуется применять препарат для лечения резистентных к пенициллину инфекций, вызванных *S. pneumoniae*.

У пациентов с нарушением функции почек и у пациентов, принимающих высокие дозы препарата, возможно возникновение судорог.

Следует избегать применения амоксициллина/клавулановой кислоты при подозрении на инфекционный мононуклеоз, ввиду возможности возникновения кореподобной сыпи (на амоксициллин). Одновременное применение аллопуринола во время лечения амоксициллином может повысить вероятность кожных аллергических реакций.

Длительное использование может иногда привести к чрезмерному росту невосприимчивых микроорганизмов (см. раздел 4.8).

Возникновение в начале лечения лихорадочной генерализованной эритемы, связанной с пустулами, может быть симптомом острого генерализованного экзантемного пустулеза (ОГЭП) (см. раздел 4.9). Эта реакция требует отмены Аугментина и является противопоказанием для последующего приема амоксициллина. Амоксициллин/клавулановую кислоту следует применять с осторожностью у пациентов с признаками печеночной недостаточности (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.8).

Случаи появления нарушений функции печени были зарегистрированы в основном у мужчин и пожилых пациентов, довольно редко встречались у детей, которые принимали препарат в течение длительного периода времени. Признаки и симптомы обычно развиваются во время или сразу после начала лечения, но в некоторых случаях могут проявляться только через несколько недель после прекращения терапии. Эти симптомы обычно обратимы. Поражения печени могут быть тяжелыми, и в крайне редких случаях сообщалось о летальном исходе. Они почти всегда возникали у пациентов с серьезным основным заболеванием или при одновременном приеме лекарственных средств, воздействующих на печень (см. раздел 4.8).

Сообщалось о развитии антибиотикоассоциированного колита при применении почти всех антибактериальных препаратов, включая амоксициллин, и его тяжесть может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Поэтому важно учитывать этот диагноз у пациентов с диареей во время или после введения любых антибиотиков. В случае развития антибиотикоассоциированного колита следует немедленно прекратить прием амоксициллина/клавулановой кислоты, проконсультироваться с врачом и начать соответствующую терапию. Антиперистальтические лекарственные средства в этой ситуации противопоказаны.

Синдром лекарственно-индуцированного энтероколита (DIES) чаще всего наблюдался у детей, получавших амоксициллин/клавуланат (см. раздел 4.8 «Нежелательные реакции»). DIES – аллергическая реакция с ведущим симптомом затяжной рвоты (через

1-4 часа после применения препарата) при отсутствии аллергических кожных или респираторных симптомов. Дополнительные симптомы могут включать боль в животе, диарею, гипотензию или лейкоцитоз с нейтрофилией. Были тяжелые случаи, включая прогрессирование до шока.

При длительной терапии рекомендуется периодическая оценка функций систем и органов, включая функцию почек, печени и кроветворения.

У пациентов, получавших амоксициллин/клавулановую кислоту, редко сообщалось об удлинении протромбинового времени. При одновременном назначении антикоагулянтов следует проводить соответствующий мониторинг. Для поддержания желаемого уровня антикоагулянтов может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов (см. разделы 4.5 и 4.8).

У пациентов с нарушением функции почек дозу следует корректировать в зависимости от степени нарушения (см. раздел 4.9)

У пациентов со сниженным диурезом кристаллурия наблюдалась очень редко (включая острую почечную недостаточность), преимущественно при парентеральной терапии. Во время введения высоких доз амоксициллина целесообразно поддерживать адекватное потребление жидкости и диуреза, чтобы уменьшить возможность амоксициллиновой кристаллурии. У пациентов с катетерами мочевого пузыря следует регулярно проверять проходимость (см. разделы 4.8 и 4.9).

Во время лечения амоксициллином следует использовать методы ферментативной глюкозооксидазы при каждом тестировании на наличие глюкозы в моче, поскольку при использовании неферментативных методов могут быть получены ложноположительные результаты.

Присутствие клавулановой кислоты в Аугментине может вызывать неспецифическое связывание IgG и альбумина мембранами эритроцитов, что приводит к ложноположительному результату теста Кумбса.

Имеются сообщения о положительных результатах теста с использованием теста Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA у пациентов, получавших амоксициллин/клавулановую кислоту, у которых впоследствии не было обнаружено аспергиллезной инфекции. Сообщалось о перекрестных реакциях с полисахаридами и полифуранозами, не относящимися к Aspergillus, с помощью теста Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA. Поэтому положительные результаты тестов у пациентов, получающих амоксициллин/клавулановую кислоту, следует интерпретировать с осторожностью и подтверждать другими методами диагностики.

Это лекарство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Пероральные антикоагулянты

Пероральные антикоагулянты и пенициллиновые антибиотики широко использовались в практике без отчетов о взаимодействии. Однако в литературе есть случаи повышенного международного нормализованного отношения у пациентов, находившихся на терапии аценокумаролом или варфарином, которым назначен курс амоксициллина. Если совместная терапия необходима, протромбиновое время или нормализованное соотношение должны тщательно контролироваться с последующим добавлением или снятием амоксициллина. Кроме того, корректировки дозы пероральных антикоагулянтов могут быть необходимы (см. раздел 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Пенициллины могут снижать экскрецию метотрексата, вызывая потенциальное увеличение токсичности.

Пробенецид

Совместный прием пробенецида не рекомендуется. Пробенецид уменьшает почечную канальцевую секрецию амоксициллина. Одновременный прием пробенецида может привести к увеличению и продлению уровня амоксициллина в крови, но не клавулановой кислоты.

Микофенолята мофетил

У пациентов, получающих микофенолята мофетил, наблюдалось снижение на 50% преддозовой концентрации активного метаболита микофеноловой кислоты (МРА) после начала приема амоксициллина плюс клавулановой кислоты. Изменение преддозового уровня может не совсем точно отражать изменения в общей экспозиции МРА. Следовательно, изменение дозы мофетила микофенолата обычно не обязательно при отсутствии признаков дисфункции трансплантата. Тем не менее, тщательный мониторинг следует проводить во время комбинации и вскоре после лечения антибиотиками.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Доказательные исследования не показали прямого или косвенного вредного воздействия на развитие беременности, эмбриона/плода, роды или послеродовое развитие. Ограниченные данные об использовании комбинации амоксициллина/ клавулановой кислоты во время беременности у людей не указывают на повышенный риск врожденных пороков развития. В единичном исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическая терапия амоксициллином/клавулановой кислотой может быть связана с повышением риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Не следует применять препарат во время беременности, за исключением тех случаев, когда применение было назначено врачом.

Кормление грудью

Оба действующих вещества выделяются в грудное молоко. За исключением возможности развития сенсibilизации, диареи или кандидоза слизистых оболочек полости рта, связанных с проникновением в грудное молоко следовых количеств действующих веществ препарата Аугментин никаких других неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, не наблюдалось. В случае возникновения неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, необходимо прекратить грудное вскармливание. Препарат Аугментин можно применять во время грудного вскармливания, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Фертильность

Нет данных.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Поскольку препарат может вызывать головокружение, необходимо предупредить пациентов о мерах предосторожности при управлении транспортным средством или работе с движущимися механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции были классифицированы по частоте с использованием следующих диапазонов и обозначений: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* (\geq от $1/100$ до $<1/10$), *нечасто* (\geq от $1/1000$ до $<1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), *очень редко* ($<1/10000$), *частота неизвестна* (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

<u>Инфекции и инвазии</u>

Кандидоз кожных и слизистых покровов	Часто
Быстрый рост нечувствительных микроорганизмов	Частота неизвестна
<u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u>	
Обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения	Редко
Тромбоцитопения	Редко
Обратимый агранулоцитоз	Частота неизвестна
Гемолитическая анемия	Частота неизвестна
Увеличение времени кровотечения и индекса протромбинового времени ¹	Частота неизвестна
<u>Нарушения иммунной системы¹⁰</u>	
Ангионевротический отек	Частота неизвестна
Анафилаксия	Частота неизвестна
Транзиторная сывороточно-подобная анафилаксия	Частота неизвестна
Аллергический васкулит	Частота неизвестна
<u>Нарушения нервной системы</u>	
Головокружение	Нечасто
Головная боль	Нечасто
Обратимая повышенная активность	Частота неизвестна
Судороги ²	Частота неизвестна
Асептический менингит	Частота неизвестна
<u>Желудочно-кишечные расстройства</u>	
Диарея	Очень часто
Тошнота ³	Часто
Рвота	Часто
Нарушение пищеварения	Нечасто
Антибиотико-ассоциированный колит ⁴	Частота неизвестна
Черный волосатый язык	Частота неизвестна
Синдром энтероколита, индуцированного лекарственным препаратом	Частота неизвестна
Острый панкреатит	Частота неизвестна
<u>Гепатобилиарные расстройства</u>	
Умеренное повышение уровня печеночных ферментов АЛТ/АСТ ⁵	Нечасто
Гепатит ⁶	Частота неизвестна
Холестатическая желтуха ⁶	Частота неизвестна
<u>Заболевания кожи и подкожной клетчатки⁷</u>	
Кожная сыпь	Нечасто
Зуд	Нечасто
Крапивница	Нечасто
Многоформная эритема	Редко

Синдром Стивенса-Джонсона	Частота неизвестна
Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна
Буллезный эксфолиативный дерматит	Частота неизвестна
Острый генерализованный экзантемный пустулез (AGEP) ⁹	Частота неизвестна
Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)	Частота неизвестна
IgA зависимый линейный дерматоз	Частота неизвестна
Почечные и мочевые расстройства	
Интерстициальный нефрит	Частота неизвестна
Кристаллурия ⁸ , включая острое повреждение почек	Частота неизвестна
Сердечные расстройства	
Синдром Коуниса (см. раздел 4.4)	Частота неизвестна
<p>1 см. раздел 4.4. 2 см. раздел 4.4. 3 Тошнота чаще связана с более высокими пероральными дозами. Если желудочно-кишечные реакции очевидны, их можно уменьшить, принимая амоксициллин/клавулановую кислоту во время пищи. 4 Включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит (см. раздел 4.4) 5 У пациентов, получавших лечение бета-лактамами антибиотиками, было отмечено умеренное повышение уровня АСТ и/или АЛТ, но значимость этих результатов неизвестна. 6 Эти явления были отмечены при применении других пенициллинов и цефалоспоринов (см. раздел 4.4). 7 В случае возникновения какой-либо реакции гиперчувствительного дерматита лечение следует прекратить (см. раздел 4.4). 8 см. раздел 4.9. 9 см. раздел 4.4. 10 см. разделы 4.3 и 4.4.</p>	

Сообщение о нежелательных реакциях

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

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Симптомы: возможны желудочно-кишечные расстройства и нарушения водно-электролитного баланса.

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

Возможно осаждение амоксициллина на пузырьных катетерах, особенно после назначения высоких доз путем внутривенного введения (см. раздел 4.4).

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного применения. Бета-лактамы антибактериальные препараты, пенициллины. Пенициллины, в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз. Амоксициллин и ингибитор бета-лактамазы.

Код АТХ J01CR02

Механизм действия

Амоксициллин – это полусинтетический (бета-лактамы) антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Амоксициллин разрушается под действием бета-лактамаз и не действует на микроорганизмы, которые продуцируют этот фермент.

Механизм действия амоксициллина заключается в ингибировании биосинтеза пептидогликанов клеточной стенки бактерии, что обычно приводит к лизису и смерти клетки.

Клавулановая кислота – это бета-лактамы, структурно родственной пенициллинам, который обладает способностью инактивировать широкий спектр ферментов — бета-лактамаз, обычно обнаруживаемых у микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспорином. Он инактивирует некоторые ферменты бета-лактамаз, тем самым предотвращая инактивацию амоксициллина. Клавулановая кислота сама по себе не оказывает клинически значимого антибактериального эффекта.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая связь

Время превышения минимальной ингибирующей концентрации ($T > MIC$) считается основным определяющим фактором эффективности для амоксициллина.

Механизм развития резистентности

Существует 2 механизма развития резистентности к препарату Аугментин

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

– деформация пенициллин-связывающего белка, что приводит к уменьшению аффинности антибиотика по отношению к микроорганизму;

Непроницаемость бактериальной стенки, а также механизмы помпы могут вызывать или способствовать развитию резистентности, особенно у грамотрицательных микроорганизмов.

Контрольные точки

Пороговые значения МПК для амоксициллина/клавулановой кислоты соответствуют значениям Европейского комитета по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST).

Организм	Пороговые значения чувствительности (мкг/мл)	
	Восприимчивый	Устойчивый
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0.001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus</i> spp.	Примечание ^{2а, 3а, 3б, 4}	Примечание ^{2а, 3а, 3б, 4}
<i>Enterococcus</i> spp. ⁷	$\leq 4^{1,5}$	$> 8^{1,5}$

Streptococcus groups A, B, C, G ^{2b, 8} (показания, кроме менингита)	Примечание ^{2b}	Примечание ^{2b}
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	$\leq 0.5^{1,6}$	$> 1^{1,6}$
Enterobacterales при неосложненных ИМП	$\leq 32^1$	$> 32^1$
Грамотрицательные анаэробы	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Грамположительные анаэробы (кроме <i>Clostridioides difficile</i>)	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Контрольные точки, не связанные с видами	$\leq 2^1$	$> 8^1$
Стрептококки группы Viridans ⁸	Примечание ^{2a, 9}	Примечание ^{2a, 9}
<i>Pasteurella multocida</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 0.001^1$	$> 8^1$

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

^{2a} Значения пограничных значений в таблице основаны на пограничных значениях для бензилпенициллина. О чувствительности судят по чувствительности к бензилпенициллину..

^{2b} Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к пенициллинам определяется по чувствительности к бензилпенициллину (показания, отличные от менингита), за исключением феноксиметилпенициллинов и изоксазолилпенициллинов для стрептококков группы В.

^{3a} Большинство стафилококков являются продуцентами пенициллиназы, а некоторые устойчивы к метициллину. Любой механизм делает их устойчивыми к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Стафилококки, чувствительные к бензилпенициллину и цефокситину, могут быть зарегистрированы как чувствительные ко всем пенициллинам. Стафилококки, устойчивые к бензилпенициллину, но чувствительные к цефокситину, чувствительны к комбинациям ингибиторов бета-лактамаз, изоксазолилпенициллинам (оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин и флуклоксациллин) и нафциллину. Для агентов, принимаемых перорально, следует соблюдать осторожность, чтобы добиться достаточного воздействия в месте инфекции. Стафилококки, устойчивые к цефокситину, устойчивы ко всем пенициллинам.

^{3b} Большинство коагулазонегативных стафилококков являются продуцентами пенициллиназы, а некоторые из них устойчивы к метициллину. Любой механизм делает их устойчивыми к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Ни один доступный в настоящее время метод не может надежно определить продукцию пенициллиназы у коагулазонегативных стафилококков, но резистентность к метициллину можно обнаружить с помощью цефокситина, как описано.

⁴ Чувствительные к ампициллину *S. saprophyticus* являются месА-отрицательными и чувствительными к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (без ингибитора бета-лактамазы или с ним).

⁵ О чувствительности к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (с ингибитором бета-лактамазы или без него) можно судить по ампициллину. Резистентность к ампициллину редко встречается у *E. faecalis* (подтвердить с помощью МПК), но часто встречается у *E. faecium*.

⁶ Для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам следует использовать дисковый скрининг-тест с оксациллином 1 мкг или тест МИК с бензилпенициллином.

При отрицательном результате скрининга (зона ингибирования оксациллина ≥ 20 мм или МИК бензилпенициллина $\leq 0,06$ мг/л) все бета-лактамы, для которых доступны клинические пограничные значения, могут считаться чувствительными без дальнейшего тестирования.

⁷ Пограничные значения аминопенициллина для энтерококков основаны на внутривенном введении. Пероральное введение применимо только при инфекциях мочевыводящих путей.

⁸ Добавление ингибитора бета-лактамазы не добавляет клинической пользы.

⁹ Бензилпенициллин (МИК или диско-диффузионный) можно использовать для скрининга устойчивости к бета-лактамам у зеленящих стрептококков. Изоляты, классифицированные как отрицательные при скрининге, могут быть зарегистрированы как чувствительные к бета-лактамам, для которых указаны клинические пограничные значения. Изоляты, классифицированные как положительные при скрининге, должны быть проверены на чувствительность к отдельным возбудителям. Для изолятов с отрицательным результатом скрининга на бензилпенициллин (МПК $\leq 0,25$ мг/л) о чувствительности можно судить по бензилпенициллину или ампициллину. Для бензилпенициллин-положительных изолятов (МПК $> 0,25$ мг/л) чувствительность определяется по ампициллину.

Распространенность резистентности может меняться географически и со временем для отдельных видов, и желательна местная информация о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться за консультацией к специалисту, когда местная распространенность резистентности такова, что полезность агента по крайней мере для некоторых типов инфекций вызывает сомнения.

Высокочувствительные возбудители

Грамположительные аэробы

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (чувствительные к метициллину)[‡]

Коагулазанегативные стафилококки (чувствительные к метициллину)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes и другие бета-гемолитические стрептококки

группа *Streptococcus viridans*

Грамотрицательные аэробы

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

Haemophilus influenza

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Анаэробные микроорганизмы

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Микроорганизмы с возможной приобретенной резистентностью

Грамположительные аэробы

*Enterococcus faecium**

Грамотрицательные аэробы

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumonia

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Микроорганизмы с природной резистентностью:

Грамотрицательные аэробы

Acinetobacter species

Citrobacter freundii

Enterobacter species

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia species

Pseudomonas species

Serratia species

Stenotrophomonas maltophilia

Прочие:

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae.

* Природная чувствительность при отсутствии приобретенной резистентности.

‡ Все метициллин-резистентные стафилококки устойчивы к амоксициллин/клавулановая кислота.

¹ За исключением штаммов *Streptococcus pneumoniae*, резистентных к пенициллинам. см. разделы 4.2 и 4.4).

2 Штаммы с пониженной восприимчивостью были зарегистрированы в некоторых странах ЕС с частотой более 10%.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Ниже представлены фармакокинетические результаты исследования, в котором амоксициллин/клавулановая кислота (таблетки 875 мг/125 мг два раза в день) вводили натошак группам здоровых добровольцев. Средние значения фармакокинетических параметров

(□ SD) Средние значения фармакокинетических параметров

Введенное активное вещество (вещества)	Доза (мг)	C_{max} (□ g/мл)	T_{max} * (h)	AUC (0-24h) (□ g.h/мл)	T 1/2 (h)
Амоксициллин					
АМХ/СА 875 мг/125 мг	875	11.64 □ 2.78	1.50 (1.0-2.5)	53.52 □ 12.31	1.19 □ 0.21
Клавулановая кислота					
АМХ/СА 875 мг/125 мг	125	2.18 □ 0.99	1.25 (1.0-2.0)	10.16 □ 3.04	0.96 □ 0.12
АМХ – амоксициллин, СА – клавулановая кислота					
* Медиана (диапазон)					

При применении препарата Аугментин концентрация амоксициллина в сыворотке крови сходна с таковой при пероральном приеме эквивалентных доз при монотерапии амоксициллином.

Распределение

Связывание амоксициллина и клавулановой кислоты с белками плазмы умеренное: 25 % для клавулановой кислоты и 18 % для амоксициллина. Видимый объем распределения составляет около 0,3-0,4 л/кг для амоксициллина и около 0,2 л/кг для клавулановой кислоты.

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

Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, выделяется с грудным молоком. В грудном молоке также обнаружены следовые количества клавулановой кислоты. За исключением риска сенсбилизации, амоксициллин и клавулановая кислота не оказывают негативного влияния на здоровье младенцев, на грудном вскармливании. Амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер (см. раздел 4.6).

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Различные исследования показали, что экскреция с мочой составляет 50-85% для амоксициллина и 27-60% для клавулановой кислоты в течение 24 часов. В случае клавулановой кислоты наибольшее количество препарата выводится в течение первых 2 ч после приема.

Одновременное применение пробенецида задерживает выведение амоксициллина, но не задерживает выведение клавулановой кислоты почками (см. раздел 4.5).

Возраст

Период полувыведения амоксициллина похож у детей в возрасте около 3 месяцев до 2 лет и детей старшего возраста и взрослых. Для очень маленьких детей (в том числе недоношенных новорожденных) в первую неделю жизни интервал между приемами не должен превышать прием два раза в день из-за незрелости путей выведения через почки. Ввиду того, что пожилые пациенты чаще всего имеют сниженную функцию почек, необходимо с осторожностью подбирать дозу, а также контролировать функцию почек.

Пол

После перорального приема комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты здоровыми мужчинами и женщинами существенного влияния на фармакокинетику амоксициллина или клавулановой кислоты оказано не было.

Нарушение функции почек

Общий сывороточный клиренс комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты уменьшается пропорционально с уменьшением почечной функции. Снижение клиренса

препарата более выражено для амоксициллина, чем для клавулановой кислоты, так как большая часть амоксициллина выводится через почки. Поэтому дозы при почечной недостаточности должны предотвращать чрезмерное накопление амоксициллина при сохранении соответствующих уровней клавулановой кислоты (см. раздел 4.2).

Нарушение функции печени

Следует с осторожностью назначать дозы, а также регулярно контролировать функцию печени у пациентов с нарушением функции печени.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека выявлены/не выявлены.

Имеются следующие нежелательные реакции, не обнаруженные в клинических исследованиях, но выявленные у животных при воздействии ЛП в дозах (раздражение желудка, рвота и изменение цвета языка), схожих с дозами, примененными в клинических исследованиях, что может иметь клиническую значимость.

Исследования канцерогенности амоксициллина/ клавулановой кислоты или ее компонентов не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Магния стеарат

Натрия крахмала гликолят тип А

Кремния диоксид коллоидный безводный

Целлюлоза микрокристаллическая

Состав пленочной оболочки «Opadry OY-S-7300»:

Титана диоксид (Е 171)

Гипромеллоза (5 cps)

Гипромеллоза (15 cps)

Макрогол 4000

Макрогол 6000

Масло силиконовое (диметикон 500)

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности!

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковки

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

По 1 контурной упаковке помещают в пакет из фольги алюминиевой.

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

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

Нет особых требований.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7 ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СмитКляйн Бичем Лимитед, Великобритания

980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW89GS, United Kingdom

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «Registrarius»

Адрес: г. Алматы, Бостандыкский район, улица Байзакова 280, коворкинг центр Smart Point-2, офис 29

Тел.: +7 727 313-12-07, +7 771 888-77-11

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: QDNP.Complaints@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: safety_kz@smart-pharma.group

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№004473

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации 12.02.2007

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации) 30.01.2017

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>