ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АУГМЕНТИН ES

(AUGMENTIN ES)

Склад:

діючі речовини: амоксицилін, клавуланова кислота;

1 флакон містить порошок для приготування 100 мл суспензії такого складу:

5 мл суспензії містять амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) 600 мг і клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату) 42,9 мг;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію карбоксиметилцелюлоза 12, аспартам (Е 951), ксантанова камедь, кремнію діоксид, штучний полуничний ароматизатор.

Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії.

Основні фізико-хімічні властивості: сипучий порошок майже білого кольору з характерним полуничним запахом.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики. Пеніциліни. Комбінації пеніцилінів з інгібіторами бета-лактамази. Код АТХ J01C R02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Амоксицилін є напівсинтетичним пеніциліном (бета-лактамним антибіотиком), який інгібує один або кілька ферментів (які часто називають пеніцилінзв’язуючими білками, ПЗБ) у процесі біосинтетичного метаболізму бактеріального пептидоглікану, що є невід’ємним структурним компонентом клітинної стінки бактерій. Інгібування синтезу пептидоглікану призводить до послаблення клітинної стінки, наслідком чого є лізис і загибель клітин.

Амоксицилін чутливий до розщеплення бета-лактамазами, що продукуються резистентними

бактеріями, отже, спектр активності амоксициліну як монотерапії не включає мікроорганізми, які продукують ці ферменти.

Клавуланова кислота є бета-лактамом, структурно спорідненим із пеніцилінами. Вона деактивує деякі ферменти бета-лактамази, тим самим запобігаючи інактивації амоксициліну. Клавуланова кислота у вигляді монотерапії не чинить клінічно корисного антибактеріального ефекту.

Співвідношення ФК/ФД

Час збереження концентрації лікарського засобу, що перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (Ч>МІК), вважається основним фактором, який визначає ефективність для амоксициліну.

Механізми резистентності

Існують два основних механізми резистентності до амоксициліну/клавуланової кислоти:

- інактивація бактеріальними бета-лактамазами, які самі по собі не інгібуються клавулановою кислотою, включаючи класи B, C і D;

- перетворення ПЗБ, що зменшує афінність антибактеріального препарату до мішені.

Непроникність бактерій або механізм ефлюксного насоса може викликати резистентність бактерій або сприяти їй, зокрема, у грамнегативних бактерій.

Контрольні точки

Контрольні точки МІК для амоксициліну/ клавуланової кислоти, встановлені Європейським комітетом з визначення антимікробної чутливості (EUCAST)

Мікроорганізми	Контрольні точки чутливості (мг/л)	
	Чутливі ≤	Резистентні >
Enterobacterales при неускладнених інфекціях сечовивідних шляхів	32[1]	32[1]
Staphylococcus spp.	Примітка[2,3,4]	Примітка[2,3,4]
Enterococcus spp.[5]	4[1,6]	8[1,6]
Streptococcus groups A, B, C та *G*[7]	Примітка[8]	Примітка[8]
Streptococcus pneumoniae[7]	0,5[1]	1[1]
Стрептококи групи *Viridans*[7]	Примітка[9,10]	Примітка[9,10]
Haemophilus influenzae	0,001[1]	2[1]
Moraxella catarrhalis	1[1]	1[1]
Pasteurella multocida	1[1]	1[1]
Burkholderia pseudomallei	0,001[1]	8[1]
Контрольні точки, не пов’язані з видами	2[1]	8[1]

[1] Для перевірки чутливості концентрація клавуланової кислоти встановлена на рівні 2 мг/л.

[2] Більшість *S. aureus* є продуцентами пеніцилінази, а деякі є резистентними до метициліну. Будь-який механізм робить їх стійкими до бензилпеніциліну, феноксиметилпеніциліну, ампіциліну, амоксициліну, піперациліну та тикарциліну. Ізоляти, чутливі до бензилпеніциліну та цефокситину, можна зазначати як чутливі до всіх пеніцилінів. Ізоляти, резистентні до бензилпеніциліну, але чутливі до цефокситину, чутливі до комбінацій інгібіторів бета-лактамних бета-лактамаз, ізоксазолілпеніцилінів (оксацилін, клоксацилін, диклоксацилін і флуклоксацилін) і нафциліну. У разі перорального застосування лікарських засобів слід дотримуватися обережності, щоб досягти достатнього впливу на місце інфекції. Ізоляти, стійкі до цефокситину, є стійкими до всіх пеніцилінів.

[3] Більшість стафілококів є продуцентами пеніцилінази, а деякі є резистентними до метициліну. Будь-який механізм робить їх стійкими до бензилпеніциліну, феноксиметилпеніциліну, ампіциліну, амоксициліну, піперациліну та тикарциліну. Жоден із наявних на сьогодні методів не може надійно виявити вироблення пеніцилінази в усіх видах стафілококів, але стійкість до метициліну можна виявити за допомогою цефокситину, як описано.

[4] Сприйнятливі до ампіциліну *S. saprophyticus* є *mecA*-негативними та чутливими до ампіциліну, амоксициліну та піперациліну (без або з інгібітором бета-лактамази).

[5] Контрольні точки амінопеніциліну для ентерококів визначені при внутрішньовенному введенні. Пероральний прийом актуальний лише при інфекціях сечовивідних шляхів.

[6] Чутливість до ампіциліну, амоксициліну та піперациліну (з інгібітором бета-лактамази та без нього) можна визначити за ампіциліном. Резистентність до ампіциліну рідко зустрічається у *E. faecalis* (підтвердити за допомогою МІК), але часто зустрічається у *E. faecium*.

[7] Додавання інгібітора бета-лактамази не приносить клінічної користі.

[8] Чутливість стрептококів груп A, B, C і G до пеніцилінів визначається на основі чутливості до бензилпеніциліну (інші показання, крім менінгіту), за винятком феноксиметилпеніциліну та ізоксазолілпеніцилінів для стрептококів групи B.

[9] Бензилпеніцилін (МІК або дискова дифузія) можна використовувати для скринінгу резистентності до бета-лактамів у стрептококів групи *Viridans*. Ізоляти, класифіковані як негативні на скринінгу, можна віднести до чутливих до бета-лактамних препаратів, для яких наведено клінічні контрольні точки (включаючи ті, що мають «Примітку»). Ізоляти, класифіковані як позитивні на скринінгу, повинні бути перевірені на чутливість до окремих агентів або віднесені до резистентних.

[10] Для ізолятів бензилпеніциліну з негативним результатом скринінгу (зона інгібування ≥ 18 мм або МІК ≤ 0,25 мг/л) чутливість можна зазначити за бензилпеніциліном або ампіциліном. Для ізолятів, позитивних до бензилпеніциліну (зона інгібування < 18 мм або МІК > 0,25 мг/л), чутливість визначається на основі ампіциліну.

Розповсюдженість резистентності може змінюватися географічно і з часом для окремих видів, тому бажано мати місцеву інформацію щодо чутливості, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За необхідності потрібен експертний висновок, якщо місцева розповсюдженість резистентності є такою, що користь препарату, принаймні при деяких типах інфекцій, викликає сумніви.

Зазвичай чутливі види
Грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* (чутливий до метициліну) [£], *Streptococcus pneumoniae*[1], *Streptococcus pyogenes* та інші бета-гемолітичні стрептококи. Грамнегативні аероби: *Haemophilus influenzae*[2], *Moraxella catarrhalis.*
Види, для яких розвиток резистентності може бути проблемою
Грамнегативні аероби: *Klebsiella pneumoniae.*
Природно резистентні мікроорганізми
Грамнегативні аероби: *Legionella pneumophila.* Інші мікроорганізми: *Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetti, Mycoplasma pneumoniae.*
[$] Всі стафілококи, резистентні до метициліну, є резистентними до амоксициліну/ клавуланової кислоти. [1] Дана лікарська форма амоксициліну/ клавуланової кислоти може бути застосована для лікування *Streptococcus pneumoniae,* резистентного до пеніциліну, лише згідно із затвердженими показаннями (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). [2] Штами зі зниженою чутливістю були зареєстровані у деяких країнах ЄС із частотою вище 10 %.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Амоксицилін і клавуланова кислота повністю дисоціюють у водному розчині при фізіологічному рівні pH. Обидва компоненти швидко та добре абсорбуються при пероральному прийомі. Біодоступність амоксициліну та клавуланової кислоти становить приблизно 70 % при пероральному прийомі. Профілі обох компонентів у плазмі ідентичні, а час досягнення максимальної концентрації в плазмі (T_{max}) для кожного компонента становить приблизно одну годину.

Середні фармакокінетичні параметри Аугментину ES при застосуванні для лікування дітей у дозі 45 мг/3,2 мг/кг маси тіла кожні 12 годин наведені у таблиці:

Препарат	C_{max} (мкг/мл)	T_{max*} (год)	$AUC_{(0-t)}$ (мкг.год/мл)	$T_{1/2}$ (год)
Аугментин ES Доза: 45 мг/кг маси тіла амоксициліну та 3,2 мг/кг маси тіла клавуланової кислоти кожні 12 годин	амоксицилін			
	15,7 ± 7,7	2,0 (1,0–4,0)	59,8 ± 20,0	1,4 ± 0,35
	клавуланова кислота			
	1,7 ± 0,9	1,1 (1,0–4,0)	4,0 ± 1,9	1,1 ± 0,29

*Середнє (діапазон)

Концентрації амоксициліну та клавуланової кислоти у сироватці, що досягаються при прийомі

амоксициліну/ клавуланової кислоти, ідентичні тим, що досягаються при пероральному прийомі еквівалентних доз амоксициліну або клавуланової кислоти окремо.

Розподіл. Близько 25 % загального обсягу клавуланової кислоти у плазмі та 18 % загального амоксициліну в плазмі зв'язуються з білками. Уявний об'єм розподілу становить близько 0,3–0,4 л/кг для амоксициліну і близько 0,2 л/кг для клавуланової кислоти.

Після внутрішньовенного введення амоксицилін і клавуланова кислота були виявлені в жовчному міхурі, очеревині, шкірі, жировій тканині, м'язовій тканині, синовіальній та перитонеальній рідині, жовчі і гної. Амоксицилін не розподіляється достатньою мірою в спинномозковій рідині.

Дослідження на тваринах не виявили жодних доказів значної затримки речовин, похідних будь-якого компонента препарату, у тканинах організму. Амоксицилін, як і більшість пеніцилінів, може бути виявлений у грудному молоці. Незначна кількість клавуланової кислоти також може бути виявлена в грудному молоці (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Було виявлено, що як амоксицилін, так і клавуланова кислота проникають крізь плацентарний бар'єр (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Біотрансформація. Амоксицилін частково виводиться із сечею у вигляді неактивної пеніцилової кислоти в кількостях, еквівалентних 10–25 % початкової дози. Клавуланова кислота значною мірою метаболізується в організмі людини і виводиться із сечею і фекаліями та у вигляді двоокису вуглецю з повітрям, що видихається.

Виведення. Основним шляхом виведення амоксициліну є нирки, тоді як клавуланова кислота виводиться як нирками, так і шляхом дії позаниркових механізмів.

У здорових добровольців середній період напіввиведення амоксициліну/ клавуланової кислоти становить приблизно одну годину, а середній загальний кліренс – приблизно 25 л/год. Різноманітні дослідження показали, що виділення із сечею становить 50–85 % для амоксициліну та 27–60 % для клавуланової кислоти протягом 24-годинного періоду. Найбільша кількість клавуланової кислоти виводиться протягом перших 2 годин після прийому.

Одночасне застосування пробенециду сповільнює виведення амоксициліну, але не затримує ниркової екскреції клавуланової кислоти (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»*).*

Порушення функції нирок. Загальний сироватковий кліренс амоксициліну/ клавуланової кислоти пропорційно зменшується зі зниженням ниркової функції. Зниження кліренсу препарату більш виражене для амоксициліну, ніж для клавуланової кислоти, оскільки більша частка амоксициліну виводиться нирками. При нирковій недостатності дозування має запобігати надмірній кумуляції амоксициліну, у той же час зберігаючи достатні рівні клавуланової кислоти (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції печінки. Пацієнтам з печінковою недостатністю рекомендується обережне застосування і регулярний контроль функції печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції у дітей віком від 3 місяців, маса тіла яких не перевищує 40 кг, спричинені або імовірно спричинені пеніцилінрезистентними штамами *Streptococcus pneumoniae*, такі як:

- гострий середній отит;

- негоспітальна пневмонія.

При призначенні антибактеріальних препаратів слід керуватися правилами їх належного застосування.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніциліну.

Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов’язаних із застосуванням інших бета-лактамних агентів (у т.ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів).

Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов’язаних із застосуванням амоксициліну/ клавуланової кислоти.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антикоагулянти для перорального застосування

Антикоагулянти для перорального застосування та антибіотики пеніцилінового ряду широко використовуються на практиці без повідомлень про взаємодію. Однак описано випадки збільшення міжнародного коефіцієнта нормалізації у пацієнтів, які приймали аценокумарол або варфарин та яким був призначений курс лікування амоксициліном. Якщо необхідний одночасний прийом таких препаратів, слід ретельно контролювати протромбіновий індекс, або міжнародний коефіцієнт нормалізації, при додаванні або припиненні прийому амоксициліну. Крім того, може бути потрібна корекція дози антикоагулянтів для перорального застосування (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Метотрексат

Пеніциліни можуть знижувати виведення метотрексату, що викликає потенційне збільшення токсичності.

Пробенецид

Одночасне застосування пробенециду не рекомендується. Пробенецид зменшує ниркову канальцеву секрецію амоксициліну. Одночасне застосування пробенециду може призвести до збільшення рівня та тривалості знаходження амоксициліну (але не клавуланової кислоти) у

крові.

Мікофенолату мофетил

У хворих, які лікуються мікофенолату мофетилом, після початку застосування перорального амоксициліну з клавулановою кислотою може зменшитись предозова концентрація активного метаболіту – мікофенолової кислоти – приблизно на 50 %. Ця зміна предозового рівня може не повністю відповідати зміні загальної експозиції мікофенолової кислоти. Таким чином, зміна дозування мікофенолату мофетилу зазвичай не потрібна, якщо немає клінічного підтвердження дисфункції трансплантата. Однак ретельне спостереження необхідне протягом одночасного застосування та впродовж деякого часу після антибіотикотерапії.

Особливості застосування.

Перед початком терапії амоксициліном/ клавулановою кислотою слід ретельно зібрати інформацію щодо попередніх реакцій підвищеної чутливості на пеніциліни, цефалоспорини або інші бета-лактамні препарати (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Повідомлялося про серйозні та в окремих випадках летальні реакції підвищеної чутливості (включаючи анафілактоїдні реакції та тяжкі шкірні побічні реакції) у пацієнтів, які отримували лікування пеніциліном. Реакції гіперчутливості також можуть прогресувати до синдрому Куніса – серйозної алергічної реакції, яка може призвести до інфаркту міокарда (див. розділ «Побічні реакції»). Такі реакції більш вірогідні у хворих з підвищеною чутливістю до пеніциліну в анамнезі та пацієнтів з атопічними захворюваннями. Повідомлялося про випадки виникнення синдрому медикаментозного ентероколіту (drug-induced enterocolitis syndrome (DIES)) переважно у дітей, які отримували амоксицилін/клавуланову кислоту (див. розділ «Побічні реакції»). Синдром медикаментозного ентероколіту – алергічна реакція, основним симптомом якої є тривале блювання (через 1–4 години після прийому лікарського засобу) за відсутності алергічних шкірних або респіраторних симптомів. Додаткові симптоми можуть включати біль у животі, діарею, гіпотензію або лейкоцитоз з нейтрофілією. Були тяжкі випадки, включаючи прогресування до шоку. При появі алергічної реакції слід припинити застосування амоксициліну/ клавуланової кислоти та розпочати відповідну альтернативну терапію.

У разі якщо доведено, що інфекція викликана мікроорганізмом(-ами), чутливим(-ими) до амоксициліну, слід розглянути перехід від амоксициліну/ клавуланової кислоти до амоксициліну відповідно до загальноприйнятих настанов.

У пацієнтів з порушенням функції нирок та у пацієнтів, які приймають високі дози препарату, можливе виникнення судом (див. «Побічні реакції»).

Слід уникати застосування амоксициліну/ клавуланової кислоти при підозрі на інфекційний мононуклеоз, оскільки в цьому випадку із застосуванням амоксициліну було пов’язане виникнення короподібного висипання.

Одночасний прийом алопуринолу під час лікування амоксициліном підвищує ймовірність виникнення алергічних реакцій з боку шкіри.

Тривале застосування в окремих випадках може призвести до надмірного розмноження мікроорганізмів, нечутливих до препарату.

Виникнення на початку лікування гарячкової генералізованої еритеми, пов'язаної з утворенням пустул, може бути симптомом гострого генералізованого екзантематозного пустульозу (ГГЕП) (див. розділ «Побічні реакції»). Така реакція вимагає припинення застосування Аугментину та є протипоказанням для подальшого застосування амоксициліну.

Слід з обережністю застосовувати амоксицилін/клавуланову кислоту пацієнтам з ознаками порушення функції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Побічні реакції»).

Повідомлялося про ускладнення з боку печінки переважно у чоловіків та пацієнтів літнього віку, на тлі тривалого лікування. Про такі ускладнення у дітей повідомлялося дуже рідко. У всіх груп пацієнтів симптоми, як правило, виникають під час або згодом після лікування, проте в окремих випадках можуть виявлятися лише через кілька тижнів після закінчення лікування. Такі явища, як правило, є оборотними. Ускладнення з боку печінки можуть бути тяжкими, у винятково поодиноких випадках – летальними. Такі явища завжди спостерігалися у пацієнтів з тяжким основним захворюванням або у тих, хто одночасно приймав препарати, застосування яких, як відомо, може призвести до ускладнень з боку печінки (див. розділ «Побічні реакції»).

При застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи амоксицилін, повідомлялося про антибіотикоасоційований коліт, ступінь тяжкості якого може варіювати від легкого до небезпечного для життя (див. розділ «Побічні реакції»). Тому важливо враховувати цей діагноз для пацієнтів з наявною діареєю під час або після прийому будь-яких антибіотиків. При появі антибіотикоасоційованого коліту слід негайно припинити застосування Аугментину, звернутися по медичну допомогу і розпочати відповідне лікування. Застосування протиперистальтичних препаратів у такому разі протипоказане.

При тривалій терапії рекомендується періодична оцінка функцій систем органів, у тому числі функції нирок, печінки та кровотворення.

У пацієнтів, які приймали амоксицилін/ клавуланову кислоту, в поодиноких випадках повідомлялося про подовження протромбінового індексу. При одночасному призначенні антикоагулянтів слід здійснювати відповідний контроль. Для підтримки бажаного рівня антикоагуляції може бути потрібна корекція дози антикоагулянтів для перорального застосування (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

У пацієнтів зі зниженим діурезом дуже рідко спостерігалася кристалурія (включаючи гостре ураження нирок), переважно при парентеральній терапії. Під час прийому високих доз амоксициліну слід підтримувати достатнє споживання рідини та діурез з метою зниження ймовірності кристалурії, пов'язаної з прийомом амоксициліну. У пацієнтів з катетеризацією сечового міхура слід регулярно перевіряти прохідність катетерів (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»).

Під час лікування амоксициліном слід застосовувати ферментативні методи визначення глюкооксидази при дослідженні на наявність глюкози в сечі, оскільки при застосуванні

неферментативних методів є вірогідність отримання хибнопозитивних результатів.

Наявність клавуланової кислоти у препараті Аугментин може призвести до неспецифічного зв'язування IgG і альбуміну на мембранах еритроцитів, що може призвести до хибнопозитивних результатів проби Кумбса.

Повідомлялося про позитивні результати ферментного імуноаналізу з використанням Platelia *Aspergillus* виробництва Bio-Rad Laboratories у пацієнтів, які приймали амоксицилін/ клавуланову кислоту та у яких згодом була визнана відсутність інфекції *Aspergillus*. Повідомлялося про перехресні реакції з полісахаридами та поліфуранозами *non-Aspergillus* при проведенні ферментного імуноаналізу з використанням Platelia *Aspergillus* виробництва Bio-Rad Laboratories. Тому позитивні результати аналізів у пацієнтів, які отримують лікування амоксициліном/клавулановою кислотою, слід інтерпретувати з обережністю і підтверджувати іншими діагностичними методами.

Суспензія Аугментин ES містить аспартаму (E 951) 2,72 мг/мл, який є джерелом фенілаланіну, тому препарат слід призначати з обережністю пацієнтам з фенілкетонурією.

Лікарський засіб містить мальтодекстрин (глюкозу). Не застосовувати препарат пацієнтам з рідкісним синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або опосередкований шкідливий вплив на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток. Обмежені дані щодо застосування амоксициліну/ клавуланової кислоти під час вагітності у людини не вказують на підвищений ризик виникнення вроджених вад розвитку. У єдиному дослідженні у жінок з передчасним розривом оболонок плода повідомлялося, що профілактичне лікування амоксициліном/ клавулановою кислотою може бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку некротичного ентероколіту у новонароджених. Слід уникати застосування препарату під час вагітності, за винятком випадків, коли лікар вважає це необхідним.

Період годування груддю. Обидва активні компоненти препарату екскретуються у грудне молоко (немає інформації стосовно впливу клавуланової кислоти на немовля, яке знаходиться на грудному вигодовуванні). Відповідно у немовляти, яке знаходиться на грудному вигодовуванні, можлива поява діареї та грибкової інфекції слизових оболонок, тому годування груддю слід припинити. Слід взяти до уваги можливість виникнення алергічних реакцій. Амоксицилін/ клавуланову кислоту у період годування груддю можна застосовувати лише тоді, коли, на думку лікаря, користь від застосування буде переважати ризик.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження щодо здатності препарату впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом і роботі з іншими механізмами не проводились. Проте можливе виникнення

небажаних ефектів (таких як алергічні реакції, запаморочення, судоми), що можуть впливати на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування виражене в перерахунку на вміст амоксициліну/ клавуланової кислоти, за винятком випадків, коли дозування виражене в перерахунку на окремий компонент.

При виборі дозування Аугментину для лікування окремої інфекції слід враховувати:

- вірогідні збудники захворювання та їх імовірну чутливість до антибактеріальних препаратів (див. розділ «Особливості застосування»);

- ступінь тяжкості та локалізацію інфекції;

- вік, масу тіла і ниркову функцію пацієнта, як вказано нижче.

Курс лікування не повинен перевищувати 14 днів без його перегляду (див. розділ «Особливості застосування» стосовно тривалої терапії).

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг

Досвід застосування Аугментину, суспензії, дорослим та дітям з масою тіла ≥ 40 кг відсутній, тому рекомендації стосовно дозування для цих груп пацієнтів відсутні.

Діти віком від 3 місяців з масою тіла < 40 кг

Рекомендована доза Аугментину, суспензії, складає 90/6,4 мг/кг маси тіла/добу, розподілена на 2 прийоми.

Аугментин ES містить іншу кількість клавуланової кислоти (у формі калієвої солі), ніж будь-яка інша форма суспензії Аугментину. Аугментин ES містить 42,9 мг клавуланової кислоти на 5 мл суспензії, тоді як суспензія Аугментину 200 мг/5 мл містить 28,5 мг клавуланової кислоти на 5 мл, а суспензія 400 мг/5 мл містить 57 мг клавуланової кислоти на 5 мл. Тому Аугментин ES не може бути замінений жодною іншою формою суспензії Аугментину.

Порушення функції нирок. Пацієнтам з кліренсом креатиніну (CrCl) більш ніж 30 мл/хв корекція дози не потрібна.

Пацієнтам з кліренсом креатиніну менш ніж 30 мл/хв дана форма Аугментину не рекомендується для застосування, оскільки немає рекомендацій щодо корекції дози.

Порушення функції печінки. Рекомендується обережне застосування з регулярним контролем функції печінки (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Аугментин ES призначений для перорального застосування.

Препарат слід приймати під час їди, щоб звести до мінімуму потенційну шлунково-кишкову непереносимість.

Інструкція для приготування суспензії.

Перед застосуванням перевірити цілісність пломби на кришці. Струсити флакон, щоб розрихлити порошок. Додати необхідну кількість води (як вказано нижче), перевернути та ретельно збовтати. Інший спосіб: заповнити флакон водою трохи нижче відмітки на етикетці, перевернути і ретельно збовтати, потім заповнити флакон водою до відмітки, перевернути і знову ретельно збовтати.

Дозування	Об'єм води, який необхідно додавати для розчинення (мл)	Кінцевий об'єм розчиненої оральної суспензії (мл)
600 мг/42,9 мг/5 мл	90	100

Перед кожним застосуванням флакон слід ретельно збовтувати.

Діти.

Препарат у формі суспензії призначати дітям віком від 3 місяців, маса тіла яких не перевищує 40 кг. Дітям з масою тіла більше 40 кг призначати препарат в іншій лікарській формі.

Передозування.

Симптоми

Можуть спостерігатися симптоми, характерні для розладу шлунково-кишкового тракту та порушення балансу рідини та електролітів. Спостерігалася кристалурія, пов'язана з прийомом амоксициліну, що в окремих випадках призводило до розвитку ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів з порушенням функції нирок та у пацієнтів, які приймають високі дози препарату, можливе виникнення судом.

Повідомлялося про осідання амоксициліну у катетерах сечового міхура, переважно після внутрішньовенного введення у високих дозах. Слід регулярно перевіряти прохідність катетерів (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту можна лікувати симптоматично, звертаючи увагу на баланс рідини/електролітів.

Амоксицилін/ клавуланова кислота можуть бути видалені з кровотоку за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

Найбільш часто повідомлялося про такі побічні реакції на препарат, як діарея, нудота та блювання.

Перелік небажаних реакцій на препарат, відомих з клінічних досліджень Аугментину і постреєстраційного нагляду та класифікованих за системно-органним класом MedDRA, зазначено нижче.

Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів:

дуже часто ³ 1/10;

часто ³ 1/100 та < 1/10;

нечасто ³ 1/1000 та < 1/100;

рідко ³ 1/10000 та < 1/1000;

дуже рідко < 1/10000;

невідомо (частоту неможливо оцінити з наявних даних).

Інфекції та інвазії.

Часто: кандидоз шкіри та слизових оболонок.

Невідомо: надмірне розмноження мікроорганізмів, нечутливих до препарату.

Розлади з боку кровотворної та лімфатичної системи.

Рідко: оборотна лейкопенія (включаючи нейтропенію) та тромбоцитопенія.

Невідомо: оборотний агранулоцитоз і гемолітична анемія; збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу[1].

Розлади з боку серця.

Невідомо: Синдром Куніса.

Розлади з боку імунної системи[9]*.*

Невідомо: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, синдром, подібний до сироваткової хвороби, алергічний васкуліт.

Розлади з боку нервової системи.

Нечасто: запаморочення, головний біль.

Невідомо: оборотна гіперактивність і судоми[1].

Невідомо: асептичний менінгіт.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: діарея, нудота[2], блювання.

Нечасто: розлади шлунка.

Невідомо: антибіотикоасоційований коліт [3], чорний волохатий язик, зміна забарвлення зубної емалі [4], синдром медикаментозного ентероколіту (drug-induced enterocolitis syndrome (DIES)), гострий панкреатит.

Гепатобіліарні розлади.

Нечасто: підвищення рівня АСТ та/або АЛТ[5].

Невідомо: гепатити[6] та холестатична жовтяниця[6].

Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин[7]*.*

Нечасто: шкірні висипання, свербіж, кропив'янка.

Рідко: мультиформна еритема.

Невідомо: синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, бульозний ексфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз[1], реакція на ліки з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), хвороба лінійного імуноглобуліну А (IgA).

Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів.

Невідомо: інтерстиціальний нефрит, кристалурія[8] (включаючи гостре ураження нирок).

[1] Див. розділ «Особливості застосування».

[2] Нудота частіше пов'язана з прийомом більш високих пероральних доз препарату. При виникненні шлунково-кишкових реакцій їх тяжкість можна знизити шляхом прийому Аугментину під час їди.

[3] У тому числі псевдомембранозний коліт і геморагічний коліт (див. розділ «Особливості застосування»).

[4] Про зміну забарвлення зубної емалі дуже рідко повідомлялося у дітей. Ретельна гігієна ротової порожнини може попередити таку зміну забарвлення, оскільки це явище усувається шляхом чищення зубів.

[5] Помірне підвищення рівнів АСТ та/або АЛТ частіше спостерігалося у пацієнтів, які отримували лікування антибіотиками бета-лактамної групи, але значимість цих результатів невідома.

[6] Ці явища спостерігалися у разі застосування інших антибіотиків пеніцилінового та цефалоспоринового ряду (див. розділ «Особливості застосування»).

[7] При виникненні реакцій підвищеної чутливості (дерматиту) застосування препарату слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

[8] Див. розділ «Передозування».

[9] Див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування».

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

2 роки. Приготована суспензія – 10 днів.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Приготовану суспензію зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С та використати протягом 10 днів. Не заморожувати.

Упаковка. Скляний флакон з алюмінієвою кришечкою, що накручується (містить всередині полімерну (полівінілхлоридну або поліолефінову) плівку), з контролем першого відкриття або з пластиковою кришкою із захистом від відкриття дітьми та пластиковою мірною ложкою з позначками 2,5 мл та 5 мл, у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Глаксо Веллком Продакшн, Франція/

Glaxo **Wellcome Production, France.**

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глаксо Веллком Продакшн, ЗІ де ля Пейеньєр, 53100 Майєнн, Франція/

Glaxo Wellcome Production, ZI de la Peyenniere, 53100 **Mayenne, France.**

Представник заявника.

ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна».

Місцезнаходження представника заявника.

02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, буд. 1-В, тел: (044) 585-51-85, факс: (044) 585-51-92.

Також про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу можна повідомляти ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за цілодобовим телефоном (044) 585-51-85 або на email oax70065@gsk.com.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АУГМЕНТИН ES

(AUGMENTIN ES)

Склад:

діючі речовини: амоксицилін, клавуланова кислота;

1 флакон містить порошок для приготування 100 мл суспензії такого складу:

5 мл суспензії містять амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) 600 мг і клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату) 42,9 мг;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію карбоксиметилцелюлоза 12, аспартам (Е 951), ксантанова камедь, кремнію діоксид, штучний полуничний ароматизатор.

Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії.

Основні фізико-хімічні властивості: сипучий порошок майже білого кольору з характерним полуничним запахом.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики. Пеніциліни. Комбінації пеніцилінів з інгібіторами бета-лактамази. Код АТХ J01C R02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Амоксицилін є напівсинтетичним пеніциліном (бета-лактамним антибіотиком), який інгібує один або кілька ферментів (які часто називають пеніцилінзв'язуючими білками, ПЗБ) у процесі біосинтетичного метаболізму бактеріального пептидоглікану, що є невід'ємним структурним компонентом клітинної стінки бактерій. Інгібування синтезу пептидоглікану призводить до послаблення клітинної стінки, наслідком чого є лізис і загибель клітин.

Амоксицилін чутливий до розщеплення бета-лактамазами, що продукуються резистентними бактеріями, отже, спектр активності амоксициліну як монотерапії не включає мікроорганізми, які продукують ці ферменти.

Клавуланова кислота є бета-лактамом, структурно спорідненим із пеніцилінами. Вона деактивує деякі ферменти бета-лактамази, тим самим запобігаючи інактивації амоксициліну. Клавуланова кислота у вигляді монотерапії не чинить клінічно корисного антибактеріального ефекту.

Співвідношення ФК/ФД

Час збереження концентрації лікарського засобу, що перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (Ч>МІК), вважається основним фактором, який визначає ефективність для амоксициліну.

Механізми резистентності

Існують два основних механізми резистентності до амоксициліну/клавуланової кислоти:

- інактивація бактеріальними бета-лактамазами, які самі по собі не інгібуються клавулановою кислотою, включаючи класи B, C і D;

- перетворення ПЗБ, що зменшує афінність антибактеріального препарату до мішені.

Непроникність бактерій або механізм ефлюксного насоса може викликати резистентність бактерій або сприяти їй, зокрема, у грамнегативних бактерій.

Контрольні точки

Контрольні точки МІК для амоксициліну/ клавуланової кислоти, встановлені Європейським комітетом з визначення антимікробної чутливості (EUCAST)

Мікроорганізми	Контрольні точки чутливості (мг/л)	
	Чутливі ≤	Резистентні >
Enterobacterales при неускладнених інфекціях сечовивідних шляхів	32[1]	32[1]
Staphylococcus spp.	Примітка[2,3,4]	Примітка[2,3,4]
Enterococcus spp.[5]	4[1,6]	8[1,6]
Streptococcus groups A, B, C та *G*[7]	Примітка[8]	Примітка[8]
Streptococcus pneumoniae[7]	0,5[1]	1[1]

Стрептококи групи *Viridans*[7]	Примітка[9,10]	Примітка[9,10]
Haemophilus influenzae	0,001[1]	2[1]
Moraxella catarrhalis	1[1]	1[1]
Pasteurella multocida	1[1]	1[1]
Burkholderia pseudomallei	0,001[1]	8[1]
Контрольні точки, не пов’язані з видами	2[1]	8[1]

[1] Для перевірки чутливості концентрація клавуланової кислоти встановлена на рівні 2 мг/л.

[2] Більшість *S. aureus* є продуцентами пеніцилінази, а деякі є резистентними до метициліну. Будь-який механізм робить їх стійкими до бензилпеніциліну, феноксиметилпеніциліну, ампіциліну, амоксициліну, піперациліну та тикарциліну. Ізоляти, чутливі до бензилпеніциліну та цефокситину, можна зазначати як чутливі до всіх пеніцилінів. Ізоляти, резистентні до бензилпеніциліну, але чутливі до цефокситину, чутливі до комбінацій інгібіторів бета-лактамних бета-лактамаз, ізоксазолілпеніцилінів (оксацилін, клоксацилін, диклоксацилін і флуклоксацилін) і нафциліну. У разі перорального застосування лікарських засобів слід дотримуватися обережності, щоб досягти достатнього впливу на місце інфекції. Ізоляти, стійкі до цефокситину, є стійкими до всіх пеніцилінів.

[3] Більшість стафілококів є продуцентами пеніцилінази, а деякі є резистентними до метициліну. Будь-який механізм робить їх стійкими до бензилпеніциліну, феноксиметилпеніциліну, ампіциліну, амоксициліну, піперациліну та тикарциліну. Жоден із наявних на сьогодні методів не може надійно виявити вироблення пеніцилінази в усіх видах стафілококів, але стійкість до метициліну можна виявити за допомогою цефокситину, як описано.

[4] Сприйнятливі до ампіциліну *S. saprophyticus* є *mecA*-негативними та чутливими до ампіциліну, амоксициліну та піперациліну (без або з інгібітором бета-лактамази).

[5] Контрольні точки амінопеніциліну для ентерококів визначені при внутрішньовенному введенні. Пероральний прийом актуальний лише при інфекціях сечовивідних шляхів.

[6] Чутливість до ампіциліну, амоксициліну та піперациліну (з інгібітором бета-лактамази та без нього) можна визначити за ампіциліном. Резистентність до ампіциліну рідко зустрічається у *E. faecalis* (підтвердити за допомогою МІК), але часто зустрічається у *E. faecium*.

[7] Додавання інгібітора бета-лактамази не приносить клінічної користі.

[8] Чутливість стрептококів груп A, B, C і G до пеніцилінів визначається на основі чутливості до бензилпеніциліну (інші показання, крім менінгіту), за винятком феноксиметилпеніциліну та ізоксазолілпеніцилінів для стрептококів групи B.

[9] Бензилпеніцилін (МІК або дискова дифузія) можна використовувати для скринінгу резистентності до бета-лактамів у стрептококів групи *Viridans*. Ізоляти, класифіковані як негативні на скринінгу, можна віднести до чутливих до бета-лактамних препаратів,

для яких наведено клінічні контрольні точки (включаючи ті, що мають «Примітку»). Ізоляти, класифіковані як позитивні на скринінгу, повинні бути перевірені на чутливість до окремих агентів або віднесені до резистентних.

[10] Для ізолятів бензилпеніциліну з негативним результатом скринінгу (зона інгібування ≥ 18 мм або МІК ≤ 0,25 мг/л) чутливість можна зазначити за бензилпеніциліном або ампіциліном. Для ізолятів, позитивних до бензилпеніциліну (зона інгібування < 18 мм або МІК > 0,25 мг/л), чутливість визначається на основі ампіциліну.

Розповсюдженість резистентності може змінюватися географічно і з часом для окремих видів, тому бажано мати місцеву інформацію щодо чутливості, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За необхідності потрібен експертний висновок, якщо місцева розповсюдженість резистентності є такою, що користь препарату, принаймні при деяких типах інфекцій, викликає сумніви.

Зазвичай чутливі види
Грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* (чутливий до метициліну) [£], *Streptococcus pneumoniae*[1], *Streptococcus pyogenes* та інші бета-гемолітичні стрептококи. Грамнегативні аероби: *Haemophilus influenzae*[2], *Moraxella catarrhalis.*
Види, для яких розвиток резистентності може бути проблемою
Грамнегативні аероби: *Klebsiella pneumoniae.*
Природно резистентні мікроорганізми
Грамнегативні аероби: *Legionella pneumophila.* Інші мікроорганізми: *Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetti, Mycoplasma pneumoniae.*
[$] Всі стафілококи, резистентні до метициліну, є резистентними до амоксициліну/ клавуланової кислоти. [1] Дана лікарська форма амоксициліну/ клавуланової кислоти може бути застосована для лікування *Streptococcus pneumoniae,* резистентного до пеніциліну, лише згідно із затвердженими показаннями (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). [2] Штами зі зниженою чутливістю були зареєстровані у деяких країнах ЄС із частотою вище 10 %.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Амоксицилін і клавуланова кислота повністю дисоціюють у водному розчині при фізіологічному рівні pH. Обидва компоненти швидко та добре абсорбуються при пероральному прийомі. Біодоступність амоксициліну та клавуланової кислоти становить приблизно 70 % при пероральному прийомі. Профілі обох компонентів у плазмі ідентичні, а час досягнення максимальної концентрації в плазмі (T_{max}) для кожного компонента становить приблизно одну годину.

Середні фармакокінетичні параметри Аугментину ES при застосуванні для лікування дітей у дозі 45 мг/3,2 мг/кг маси тіла кожні 12 годин наведені у таблиці:

Препарат	C_{max} (мкг/мл)	T_{max*} (год)	$AUC_{(0-t)}$ (мкг.год/мл)	$T_{1/2}$ (год)

Аугментин ES Доза: 45 мг/кг маси тіла амоксициліну та 3,2 мг/кг маси тіла клавуланової кислоти кожні 12 годин	амоксицилін			
	15,7 ± 7,7	2,0 (1,0–4,0)	59,8 ± 20,0	1,4 ± 0,35
	клавуланова кислота			
	1,7 ± 0,9	1,1 (1,0–4,0)	4,0 ± 1,9	1,1 ± 0,29

*Середнє (діапазон)

Концентрації амоксициліну та клавуланової кислоти у сироватці, що досягаються при прийомі амоксициліну/ клавуланової кислоти, ідентичні тим, що досягаються при пероральному прийомі еквівалентних доз амоксициліну або клавуланової кислоти окремо.

Розподіл. Близько 25 % загального обсягу клавуланової кислоти у плазмі та 18 % загального амоксициліну в плазмі зв'язуються з білками. Уявний об'єм розподілу становить близько 0,3–0,4 л/кг для амоксициліну і близько 0,2 л/кг для клавуланової кислоти.

Після внутрішньовенного введення амоксицилін і клавуланова кислота були виявлені в жовчному міхурі, очеревині, шкірі, жировій тканині, м'язовій тканині, синовіальній та перитонеальній рідині, жовчі і гної. Амоксицилін не розподіляється достатньою мірою в спинномозковій рідині.

Дослідження на тваринах не виявили жодних доказів значної затримки речовин, похідних будь-якого компонента препарату, у тканинах організму. Амоксицилін, як і більшість пеніцилінів, може бути виявлений у грудному молоці. Незначна кількість клавуланової кислоти також може бути виявлена в грудному молоці (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Було виявлено, що як амоксицилін, так і клавуланова кислота проникають крізь плацентарний бар'єр (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Біотрансформація. Амоксицилін частково виводиться із сечею у вигляді неактивної пеніцилової кислоти в кількостях, еквівалентних 10–25 % початкової дози. Клавуланова кислота значною мірою метаболізується в організмі людини і виводиться із сечею і фекаліями та у вигляді двоокису вуглецю з повітрям, що видихається.

Виведення. Основним шляхом виведення амоксициліну є нирки, тоді як клавуланова кислота виводиться як нирками, так і шляхом дії позаниркових механізмів.

У здорових добровольців середній період напіввиведення амоксициліну/ клавуланової кислоти становить приблизно одну годину, а середній загальний кліренс – приблизно 25 л/год. Різноманітні дослідження показали, що виділення із сечею становить 50–85 % для амоксициліну та 27–60 % для клавуланової кислоти протягом 24-годинного періоду. Найбільша кількість клавуланової кислоти виводиться протягом перших 2 годин після прийому.

Одночасне застосування пробенециду сповільнює виведення амоксициліну, але не затримує ниркової екскреції клавуланової кислоти (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»*).*

Порушення функції нирок. Загальний сироватковий кліренс амоксициліну/ клавуланової кислоти пропорційно зменшується зі зниженням ниркової функції. Зниження кліренсу препарату більш виражене для амоксициліну, ніж для клавуланової кислоти, оскільки більша частка амоксициліну виводиться нирками. При нирковій недостатності дозування має запобігати надмірній кумуляції амоксициліну, у той же час зберігаючи достатні рівні клавуланової кислоти (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції печінки. Пацієнтам з печінковою недостатністю рекомендується обережне застосування і регулярний контроль функції печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції у дітей віком від 3 місяців, маса тіла яких не перевищує 40 кг, спричинені або імовірно спричинені пеніцилінрезистентними штамами *Streptococcus pneumoniae*, такі як:

- гострий середній отит;

- негоспітальна пневмонія.

При призначенні антибактеріальних препаратів слід керуватися правилами їх належного застосування.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніциліну.

Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов’язаних із застосуванням інших бета-лактамних агентів (у т.ч. цефалоспоринів, карбапенемів або монобактамів).

Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов’язаних із застосуванням амоксициліну/ клавуланової кислоти.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антикоагулянти для перорального застосування

Антикоагулянти для перорального застосування та антибіотики пеніцилінового ряду широко використовуються на практиці без повідомлень про взаємодію. Однак описано випадки збільшення міжнародного коефіцієнта нормалізації у пацієнтів, які приймали аценокумарол або варфарин та яким був призначений курс лікування амоксициліном. Якщо необхідний одночасний прийом таких препаратів, слід ретельно контролювати протромбіновий індекс, або міжнародний коефіцієнт нормалізації, при додаванні або припиненні прийому амоксициліну.

Крім того, може бути потрібна корекція дози антикоагулянтів для перорального застосування (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Метотрексат

Пеніциліни можуть знижувати виведення метотрексату, що викликає потенційне збільшення токсичності.

Пробенецид

Одночасне застосування пробенециду не рекомендується. Пробенецид зменшує ниркову канальцеву секрецію амоксициліну. Одночасне застосування пробенециду може призвести до збільшення рівня та тривалості знаходження амоксициліну (але не клавуланової кислоти) у крові.

Мікофенолату мофетил

У хворих, які лікуються мікофенолату мофетилом, після початку застосування перорального амоксициліну з клавулановою кислотою може зменшитись предозова концентрація активного метаболіту – мікофенолової кислоти – приблизно на 50 %. Ця зміна предозового рівня може не повністю відповідати зміні загальної експозиції мікофенолової кислоти. Таким чином, зміна дозування мікофенолату мофетилу зазвичай не потрібна, якщо немає клінічного підтвердження дисфункції трансплантата. Однак ретельне спостереження необхідне протягом одночасного застосування та впродовж деякого часу після антибіотикотерапії.

Особливості застосування.

Перед початком терапії амоксициліном/ клавулановою кислотою слід ретельно зібрати інформацію щодо попередніх реакцій підвищеної чутливості на пеніциліни, цефалоспорини або інші бета-лактамні препарати (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Повідомлялося про серйозні та в окремих випадках летальні реакції підвищеної чутливості (включаючи анафілактоїдні реакції та тяжкі шкірні побічні реакції) у пацієнтів, які отримували лікування пеніциліном. Реакції гіперчутливості також можуть прогресувати до синдрому Куніса – серйозної алергічної реакції, яка може призвести до інфаркту міокарда (див. розділ «Побічні реакції»). Такі реакції більш вірогідні у хворих з підвищеною чутливістю до пеніциліну в анамнезі та пацієнтів з атопічними захворюваннями. Повідомлялося про випадки виникнення синдрому медикаментозного ентероколіту (drug-induced enterocolitis syndrome (DIES)) переважно у дітей, які отримували амоксицилін/клавуланову кислоту (див. розділ «Побічні реакції»). Синдром медикаментозного ентероколіту – алергічна реакція, основним симптомом якої є тривале блювання (через 1–4 години після прийому лікарського засобу) за відсутності алергічних шкірних або респіраторних симптомів. Додаткові симптоми можуть включати біль у животі, діарею, гіпотензію або лейкоцитоз з нейтрофілією. Були тяжкі випадки, включаючи прогресування до шоку. При появі алергічної реакції слід припинити застосування

амоксициліну/ клавуланової кислоти та розпочати відповідну альтернативну терапію.

У разі якщо доведено, що інфекція викликана мікроорганізмом(-ами), чутливим(-ими) до амоксициліну, слід розглянути перехід від амоксициліну/ клавуланової кислоти до амоксициліну відповідно до загальноприйнятих настанов.

У пацієнтів з порушенням функції нирок та у пацієнтів, які приймають високі дози препарату, можливе виникнення судом (див. «Побічні реакції»).

Слід уникати застосування амоксициліну/ клавуланової кислоти при підозрі на інфекційний мононуклеоз, оскільки в цьому випадку із застосуванням амоксициліну було пов’язане виникнення короподібного висипання.

Одночасний прийом алопуринолу під час лікування амоксициліном підвищує ймовірність виникнення алергічних реакцій з боку шкіри.

Тривале застосування в окремих випадках може призвести до надмірного розмноження мікроорганізмів, нечутливих до препарату.

Виникнення на початку лікування гарячкової генералізованої еритеми, пов’язаної з утворенням пустул, може бути симптомом гострого генералізованого екзантематозного пустульозу (ГГЕП) (див. розділ «Побічні реакції»). Така реакція вимагає припинення застосування Аугментину та є протипоказанням для подальшого застосування амоксициліну.

Слід з обережністю застосовувати амоксицилін/клавуланову кислоту пацієнтам з ознаками порушення функції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Побічні реакції»).

Повідомлялося про ускладнення з боку печінки переважно у чоловіків та пацієнтів літнього віку, на тлі тривалого лікування. Про такі ускладнення у дітей повідомлялося дуже рідко. У всіх груп пацієнтів симптоми, як правило, виникають під час або згодом після лікування, проте в окремих випадках можуть виявлятися лише через кілька тижнів після закінчення лікування. Такі явища, як правило, є оборотними. Ускладнення з боку печінки можуть бути тяжкими, у винятково поодиноких випадках – летальними. Такі явища завжди спостерігалися у пацієнтів з тяжким основним захворюванням або у тих, хто одночасно приймав препарати, застосування яких, як відомо, може призвести до ускладнень з боку печінки (див. розділ «Побічні реакції»).

При застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи амоксицилін, повідомлялося про антибіотикоасоційований коліт, ступінь тяжкості якого може варіювати від легкого до небезпечного для життя (див. розділ «Побічні реакції»). Тому важливо враховувати цей діагноз для пацієнтів з наявною діареєю під час або після прийому будь-яких антибіотиків. При появі антибіотикоасоційованого коліту слід негайно припинити застосування Аугментину, звернутися по медичну допомогу і розпочати відповідне лікування. Застосування протиперистальтичних препаратів у такому разі протипоказане.

При тривалій терапії рекомендується періодична оцінка функцій систем органів, у тому числі функції нирок, печінки та кровотворення.

У пацієнтів, які приймали амоксицилін/ клавуланову кислоту, в поодиноких випадках повідомлялося про подовження протромбінового індексу. При одночасному призначенні антикоагулянтів слід здійснювати відповідний контроль. Для підтримки бажаного рівня антикоагуляції може бути потрібна корекція дози антикоагулянтів для

перорального застосування (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

У пацієнтів зі зниженим діурезом дуже рідко спостерігалася кристалурія (включаючи гостре ураження нирок), переважно при парентеральній терапії. Під час прийому високих доз амоксициліну слід підтримувати достатнє споживання рідини та діурез з метою зниження ймовірності кристалурії, пов'язаної з прийомом амоксициліну. У пацієнтів з катетеризацією сечового міхура слід регулярно перевіряти прохідність катетерів (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»).

Під час лікування амоксициліном слід застосовувати ферментативні методи визначення глюкооксидази при дослідженні на наявність глюкози в сечі, оскільки при застосуванні неферментативних методів є вірогідність отримання хибнопозитивних результатів.

Наявність клавуланової кислоти у препараті Аугментин може призвести до неспецифічного зв'язування IgG і альбуміну на мембранах еритроцитів, що може призвести до хибнопозитивних результатів проби Кумбса.

Повідомлялося про позитивні результати ферментного імуноаналізу з використанням Platelia *Aspergillus* виробництва Bio-Rad Laboratories у пацієнтів, які приймали амоксицилін/клавуланову кислоту та у яких згодом була визнана відсутність інфекції *Aspergillus*. Повідомлялося про перехресні реакції з полісахаридами та поліфуранозами *non-Aspergillus* при проведенні ферментного імуноаналізу з використанням Platelia *Aspergillus* виробництва Bio-Rad Laboratories. Тому позитивні результати аналізів у пацієнтів, які отримують лікування амоксициліном/клавулановою кислотою, слід інтерпретувати з обережністю і підтверджувати іншими діагностичними методами.

Суспензія Аугментин ES містить аспартаму (Е 951) 2,72 мг/мл, який є джерелом фенілаланіну, тому препарат слід призначати з обережністю пацієнтам з фенілкетонурією.

Лікарський засіб містить мальтодекстрин (глюкозу). Не застосовувати препарат пацієнтам з рідкісним синдромом мальабсорбції глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або опосередкований шкідливий вплив на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток. Обмежені дані щодо застосування амоксициліну/клавуланової кислоти під час вагітності у людини не вказують на підвищений ризик виникнення вроджених вад розвитку. У єдиному дослідженні у жінок з передчасним розривом оболонок плода повідомлялося, що профілактичне лікування амоксициліном/клавулановою кислотою може бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку некротичного ентероколіту у новонароджених. Слід уникати застосування препарату під час вагітності, за винятком випадків, коли лікар вважає це необхідним.

Період годування груддю. Обидва активні компоненти препарату екскретуються у грудне молоко (немає інформації стосовно впливу клавуланової кислоти на немовля, яке знаходиться

на грудному вигодовуванні). Відповідно у немовляти, яке знаходиться на грудному вигодовуванні, можлива поява діареї та грибкової інфекції слизових оболонок, тому годування груддю слід припинити. Слід взяти до уваги можливість виникнення алергічних реакцій. Амоксицилін/ клавуланову кислоту у період годування груддю можна застосовувати лише тоді, коли, на думку лікаря, користь від застосування буде переважати ризик.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження щодо здатності препарату впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом і роботі з іншими механізмами не проводились. Проте можливе виникнення небажаних ефектів (таких як алергічні реакції, запаморочення, судоми), що можуть впливати на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування виражене в перерахунку на вміст амоксициліну/ клавуланової кислоти, за винятком випадків, коли дозування виражене в перерахунку на окремий компонент.

При виборі дозування Аугментину для лікування окремої інфекції слід враховувати:

- вірогідні збудники захворювання та їх імовірну чутливість до антибактеріальних препаратів (див. розділ «Особливості застосування»);
- ступінь тяжкості та локалізацію інфекції;
- вік, масу тіла і ниркову функцію пацієнта, як вказано нижче.

Курс лікування не повинен перевищувати 14 днів без його перегляду (див. розділ «Особливості застосування» стосовно тривалої терапії).

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг

Досвід застосування Аугментину, суспензії, дорослим та дітям з масою тіла ≥ 40 кг відсутній, тому рекомендації стосовно дозування для цих груп пацієнтів відсутні.

Діти віком від 3 місяців з масою тіла < 40 кг

Рекомендована доза Аугментину, суспензії, складає 90/6,4 мг/кг маси тіла/добу, розподілена на 2 прийоми.

Аугментин ES містить іншу кількість клавуланової кислоти (у формі калієвої солі), ніж будь-яка інша форма суспензії Аугментину. Аугментин ES містить 42,9 мг клавуланової кислоти на 5 мл суспензії, тоді як суспензія Аугментину 200 мг/5 мл містить 28,5 мг клавуланової кислоти на 5 мл, а суспензія 400 мг/5 мл містить 57 мг клавуланової кислоти на 5 мл. Тому Аугментин ES не може бути замінений жодною іншою формою суспензії Аугментину.

Порушення функції нирок. Пацієнтам з кліренсом креатиніну (CrCl) більш ніж 30 мл/хв

корекція дози не потрібна.

Пацієнтам з кліренсом креатиніну менш ніж 30 мл/хв дана форма Аугментину не рекомендується для застосування, оскільки немає рекомендацій щодо корекції дози.

Порушення функції печінки. Рекомендується обережне застосування з регулярним контролем функції печінки (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Аугментин ES призначений для перорального застосування.

Препарат слід приймати під час їди, щоб звести до мінімуму потенційну шлунково-кишкову непереносимість.

Інструкція для приготування суспензії.

Перед застосуванням перевірити цілісність пломби на кришці. Струсити флакон, щоб розрихлити порошок. Додати необхідну кількість води (як вказано нижче), перевернути та ретельно збовтати. Інший спосіб: заповнити флакон водою трохи нижче відмітки на етикетці, перевернути і ретельно збовтати, потім заповнити флакон водою до відмітки, перевернути і знову ретельно збовтати.

Дозування	Об’єм води, який необхідно додавати для розчинення (мл)	Кінцевий об’єм розчиненої оральної суспензії (мл)
600 мг/42,9 мг/5 мл	90	100

Перед кожним застосуванням флакон слід ретельно збовтувати.

Діти.

Препарат у формі суспензії призначати дітям віком від 3 місяців, маса тіла яких не перевищує 40 кг. Дітям з масою тіла більше 40 кг призначати препарат в іншій лікарській формі.

Передозування.

Симптоми

Можуть спостерігатися симптоми, характерні для розладу шлунково-кишкового тракту та порушення балансу рідини та електролітів. Спостерігалася кристалурія, пов’язана з прийомом амоксициліну, що в окремих випадках призводило до розвитку ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»).

У пацієнтів з порушенням функції нирок та у пацієнтів, які приймають високі дози препарату, можливе виникнення судом.

Повідомлялося про осідання амоксициліну у катетерах сечового міхура, переважно після внутрішньовенного введення у високих дозах. Слід регулярно перевіряти прохідність катетерів (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту можна лікувати симптоматично, звертаючи увагу на баланс рідини/електролітів.

Амоксицилін/ клавуланова кислота можуть бути видалені з кровотоку за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

Найбільш часто повідомлялося про такі побічні реакції на препарат, як діарея, нудота та блювання.

Перелік небажаних реакцій на препарат, відомих з клінічних досліджень Аугментину і постреєстраційного нагляду та класифікованих за системно-органним класом MedDRA, зазначено нижче.

Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів:

дуже часто ³ 1/10;

часто ³ 1/100 та < 1/10;

нечасто ³ 1/1000 та < 1/100;

рідко ³ 1/10000 та < 1/1000;

дуже рідко < 1/10000;

невідомо (частоту неможливо оцінити з наявних даних).

Інфекції та інвазії.

Часто: кандидоз шкіри та слизових оболонок.

Невідомо: надмірне розмноження мікроорганізмів, нечутливих до препарату.

Розлади з боку кровотворної та лімфатичної системи.

Рідко: оборотна лейкопенія (включаючи нейтропенію) та тромбоцитопенія.

Невідомо: оборотний агранулоцитоз і гемолітична анемія; збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу[1].

Розлади з боку серця.

Невідомо: Синдром Куніса.

Розлади з боку імунної системи[9]*.*

Невідомо: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, синдром, подібний до сироваткової хвороби, алергічний васкуліт.

Розлади з боку нервової системи.

Нечасто: запаморочення, головний біль.

Невідомо: оборотна гіперактивність і судоми[1].

Невідомо: асептичний менінгіт.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: діарея, нудота[2], блювання.

Нечасто: розлади шлунка.

Невідомо: антибіотикоасоційований коліт [3], чорний волохатий язик, зміна забарвлення зубної емалі [4], синдром медикаментозного ентероколіту (drug-induced enterocolitis syndrome (DIES)), гострий панкреатит.

Гепатобіліарні розлади.

Нечасто: підвищення рівня АСТ та/або АЛТ[5].

Невідомо: гепатити[6] та холестатична жовтяниця[6].

Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин[7]*.*

Нечасто: шкірні висипання, свербіж, кропив'янка.

Рідко: мультиформна еритема.

Невідомо: синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, бульозний ексфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз[1], реакція на ліки з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), хвороба лінійного імуноглобуліну А (IgA).

Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів.

Невідомо: інтерстиціальний нефрит, кристалурія[8] (включаючи гостре ураження нирок).

[1] Див. розділ «Особливості застосування».

[2] Нудота частіше пов'язана з прийомом більш високих пероральних доз препарату. При виникненні шлунково-кишкових реакцій їх тяжкість можна знизити шляхом прийому Аугментину під час їди.

[3] У тому числі псевдомембранозний коліт і геморагічний коліт (див. розділ «Особливості застосування»).

[4] Про зміну забарвлення зубної емалі дуже рідко повідомлялося у дітей. Ретельна гігієна ротової порожнини може попередити таку зміну забарвлення, оскільки це

явище усувається шляхом чищення зубів.

[5] Помірне підвищення рівнів АСТ та/або АЛТ частіше спостерігалося у пацієнтів, які отримували лікування антибіотиками бета-лактамної групи, але значимість цих результатів невідома.

[6] Ці явища спостерігалися у разі застосування інших антибіотиків пеніцилінового та цефалоспоринового ряду (див. розділ «Особливості застосування»).

[7] При виникненні реакцій підвищеної чутливості (дерматиту) застосування препарату слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

[8] Див. розділ «Передозування».

[9] Див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування».

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

2 роки. Приготована суспензія – 10 днів.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Приготовану суспензію зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С та використати протягом 10 днів. Не заморожувати.

Упаковка. Скляний флакон з алюмінієвою кришечкою, що накручується (містить всередині полімерну (полівінілхлоридну або поліолефінову) плівку), з контролем першого відкриття або з пластиковою кришкою із захистом від відкриття дітьми та пластиковою мірною ложкою з позначками 2,5 мл та 5 мл, у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. СмітКляйн Бічем Фармасьютикалс, Велика Британія/

SmithKline Beecham Pharmaceuticals, **United Kingdom.**

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СмітКляйн Бічем Фармасьютикалс, Кларендон Роуд, Ворсінг, BN14 8QH, Велика Британія/

SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Clarendon Road, Worthing, BN14 8QH, United Kingdom.

Представник заявника.

ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна».

Місцезнаходження представника заявника.

02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, буд. 1-В, тел: (044) 585-51-85, факс: (044) 585-51-92.

Також про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу можна повідомляти ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за цілодобовим телефоном (044) 585-51-85 або на email oax70065@gsk.com.