ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АУГМЕНТИН (BD)

[AUGMENTIN (BD)]

Склад:

діючі речовини: амоксицилін та клавуланова кислота;

1 таблетка містить амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) 875 мг, клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату) 125 мг;

допоміжні речовини: магнію стеарат, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, диметикон;

оболонка таблетки: титану діоксид (Е 171), гіпромелоза (5 cps), гіпромелоза (15 cps), макрогол 4000, макрогол 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки у формі капсули білого або білого з відтінком кольору, вкриті плівковою оболонкою, з лінією розлому з одного боку та монограмами А С з обох боків.

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 виявляє 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 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 (мкг/мл)		
	Чутливі	Помірно чутливі	Резистентні
Haemophilus influenzae[1]	≤1	-	> 1
Moraxella catarrhalis[1]	≤1	-	> 1
Staphylococcus aureus [2]	≤2	-	>2
Коагулазонегативні стафілококи [2]	≤ 0,25		> 0,25
Enterococcus[1]	≤4	8	> 8
Streptococcus A, B, C, G[5]	≤ 0,25	-	> 0,25
Streptococcus pneumoniae[3]	≤ 0,5	1–2	>2
Ентеробактерії [1, 4]	-	-	> 8
Грамнегативні анаеробні бактерії [1]	≤4	8	> 8
Грампозитивні анаеробні бактерії [1]	≤4	8	> 8

Контрольні точки, що не стосуються окремих видів [1]	≤2	4–8	> 8

[1] Повідомлені значення для концентрацій амоксициліну. З метою випробування чутливості концентрація клавуланової кислоти встановлена у значенні 2 мг/л.
[2] Повідомлені значення для концентрацій оксациліну.
[3] Контрольні точки розраховано із контрольних точок для ампіциліну.
[4] Контрольна точка резистентності R>8 мг/л означає, що всі штами з механізмами резистентності заявлені як резистентні.
[5] Контрольні точки розраховані із контрольних точок для бензилпеніциліну.

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: *Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis, Staphylococcus aureus* (чутливий до метициліну)[£], коагулазонегативний стафілокок (чутливий до метициліну), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae*[1], *Streptococcus pyogenes* та інші бета-гемолітичні стрептококи, група *Streptococcus viridans.* Грамнегативні аероби: *Capnocytophaga* spp., *Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae*[2], *Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida.* Анаероби: *Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum, Prevotella* spp.
Види, для яких розвиток резистентності може бути проблемою
Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecium*[$]. Грамнегативні аероби: *Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris.*
Природно резистентні мікроорганізми
Грамнегативні аероби: *Acinetobacter* sp., *Citrobacter freundii, Enterobacter* sp., *Legionella pneumophila, Morganella morganii, Providencia* spp., *Pseudomonas* sp., *Serratia* sp., *Stenotrophomonas maltophilia.* Інші мікроорганізми: *Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetti, Mycoplasma pneumoniae.*
[$] Природна помірна чутливість за відсутності набутого механізму резистентності. [£] Всі стафілококи, резистентні до метициліну, є резистентними до амоксициліну/ клавуланової кислоти. [1] Для лікування пацієнтів, у яких захворювання спричинене *Streptococcus pneumoniae,* резистентним до пеніциліну, не слід використовувати цю лікарську форму амоксициліну/ клавуланової кислоти (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). [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.

Концентрації амоксициліну та клавуланової кислоти у сироватці, що досягаються при прийомі комбінації 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 пеніцилойної 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»*).*

Вік. Період напіввиведення амоксициліну є ідентичним для дітей віком від 3 місяців до 2 років, дітей старшого віку та дорослих. Оскільки пацієнти літнього віку більш схильні до зниження функції нирок, дозування слід обирати з обережністю, рекомендується також контроль ниркової функції.

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 препарату і регулярний контроль функції печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування у дорослих та дітей бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Аугментину мікроорганізмами, таких як:

- гострий бактеріальний синусит (підтверджений);
- гострий середній отит;
- підтверджене загострення хронічного бронхіту;
- негоспітальна пневмонія;
- цистити;
- пієлонефрити;
- інфекції шкіри та м'яких тканин, у т. ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі одонтогенні абсцеси з поширеним целюлітом;
- інфекції кісток та суглобів, у т. ч. остеомієліти.

При призначенні антибактеріальних препаратів слід керуватися правилами їх належного застосування.

Протипоказання.

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

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

Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату.

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 анафілактичні реакції та тяжкі шкірні побічні реакції) у пацієнтів, які отримували лікування пеніциліном. Реакції гіперчутливості також можуть прогресувати до синдрому Коуніса – 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. При появі алергічної реакції слід припинити застосування амоксициліну/ клавуланової кислоти та розпочати відповідну альтернативну терапію.

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 з основним симптомом – 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. Зафіксовані серйозні випадки, включаючи прогресування до шоку.

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

Дану лікарську форму Аугментину не слід застосовувати за наявності високого ризику того, що вірогідні збудники захворювання мають знижену чутливість або резистентність до бета-лактамних препаратів, яка не опосередкована бета-лактамазами, чутливими до інгібування клавулановою кислотою. Для лікування пацієнтів, у яких захворювання спричинене *Streptococcus pneumoniae*, резистентним до пеніциліну, не слід використовувати цю лікарську форму.

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

Повідомлялося про ускладнення з боку печінки переважно у чоловіків та пацієнтів літнього віку, що можуть бути пов’язані з тривалим лікуванням. 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 з’явитись лише через кілька тижнів після закінчення лікування. Такі явища, як правило, є оборотними. Ускладнення з боку печінки можуть бути тяжкими, у поодиноких випадках – летальними. Такі явища майже 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 протипоказано.

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. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Пацієнтам з порушенням функції нирок слід скоригувати дозу залежно від ступеня порушення (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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. розділ «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 імуноферментного аналізу 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.

Застосування в 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). Таким чином, у немовляти, яке перебуває на грудному вигодовуванні, можливе виникнення діареї та грибкової інфекції слизових оболонок, тому під час прийому препарату годування груддю слід припинити. Слід взяти до уваги можливість виникнення алергічних реакцій. Застосування амоксициліну/ клавуланової кислоти під час годування груддю можливе лише після оцінки лікарем співвідношення ризик/користь.

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), які можуть вплинути на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

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.

У разі необхідності слід розглянути можливість застосування альтернативних форм випуску Аугментину (тобто таких, що забезпечують вищі дози амоксициліну та/або різні співвідношення вмісту амоксициліну та клавуланової кислоти) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Для дорослих та дітей з масою тіла ≥ 40 кг загальна добова доза становить 1750 мг амоксициліну/250 мг клавуланової кислоти (2 таблетки), добову дозу розподіляють на 2 прийоми. Для дітей з масою тіла < 40 кг максимальна добова доза становить 1000–2800 мг амоксициліну/143–400 мг клавуланової кислоти при призначенні, як зазначено нижче.

Якщо для лікування потрібно призначати більші дози амоксициліну, слід застосовувати інші форми Аугментину, щоб уникнути призначення зайвих високих доз клавуланової кислоти (див.

розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Тривалість лікування визначають за клінічною відповіддю пацієнта на лікування. Деякі інфекції (наприклад остеомієліт) потребують тривалішого лікування. Лікування не повинно тривати більше 14 днів без перегляду (див. розділ «Особливості застосування» стосовно тривалої терапії).

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг

Рекомендована стандартна доза (для всіх показань): 875 мг/125 мг 2 рази на добу.

Діти з масою тіла від 25 до 40 кг

Лікування може проводитись Аугментином у формі таблеток або суспензії.

Рекомендовані дози:

· 25 мг/3,6 мг/кг маси тіла/добу до 45 мг/6,4 мг/кг маси тіла/добу, розділена на 2 прийоми;

· для лікування деяких інфекцій (таких як середній отит, синусит та інфекції нижніх дихальних шляхів) можна застосовувати до 70 мг/10 мг/кг маси тіла/добу, розділену на 2 прийоми.

Оскільки таблетку не можна ділити, дітям, маса тіла яких менше 25 кг, цю форму Аугментину не призначають.

У таблиці нижче зазначено дозу в мг/кг маси тіла, яку отримує дитина з масою тіла від 25 кг до 40 кг при застосуванні однієї таблетки Аугментину 875/125 мг.

Маса тіла (кг)	40	35	30	25	Рекомендована разова доза (мг/кг маси тіла) (див. вище)
Кількість амоксициліну (мг/кг маси тіла) при прийомі разової дози, що становить 1 таблетку Аугментину 875/125 мг	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5–22,5 (не вище 35)
Кількість клавуланової кислоти (мг/кг маси тіла) при прийомі разової дози, що становить 1 таблетку Аугментину 875/125 мг	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8–3,2 (не вище 5)

Дітям з масою тіла менше 25 кг бажано призначати лікування препаратом Аугментин у формі суспензії.

Відсутні клінічні дані щодо застосування доз лікарських форм Аугментину 7:1, які перевищують 45 мг/6,4 мг/кг маси тіла на добу, дітям віком до 2 років.

Відсутні клінічні дані щодо застосування лікарських форм Аугментину 7:1 дітям віком до 2 місяців. Тому рекомендації стосовно дозування для цієї групи пацієнтів відсутні.

Хворі літнього віку

Корекція дози не потрібна.

Дозування при порушенні функції нирок

Пацієнтам з кліренсом креатиніну (CrCl) більше 30 мл/хв корекція дози не потрібна. Пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв не рекомендується застосування лікарських форм Аугментину зі співвідношенням амоксициліну та клавуланової кислоти 7:1, оскільки відсутні рекомендації щодо корекції дози.

Дозування при порушенні функції печінки.

Застосовують з обережністю, необхідно контролювати функцію печінки через регулярні проміжки часу (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Препарат призначений для перорального застосування.

Таблетку слід ковтати цілою, не розжовуючи. Якщо необхідно, таблетку можна розламати навпіл та проковтнути половинки, не розжовуючи.

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

Терапію можна розпочати з парентерального введення, відповідно до інструкції для медичного застосування ін'єкційної форми Аугментину, та продовжити пероральними формами.

Діти.

Препарат у цьому дозуванні та лікарській формі не рекомендується для лікування дітей з масою тіла менше 25 кг.

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 Коуніса.

Розлади з боку імунної системи[10]*.*

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[2], асептичний менінгіт.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: діарея.

Часто: нудота[3], блювання.

Нечасто: розлади шлунка.

Невідомо: антибіотикоасоційований коліт [4], чорний волохатий язик, 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[9], 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] Див. розділ «Особливості застосування».

[3] 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.

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

[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 «Особливості застосування».

[10] Див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування».

Термін придатності. 3 роки. Після відкриття пакета – 30 днів.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 таблеток у блістері; 1 блістер вміщений в пакет з алюмінієвої фольги, де додатково розміщено саше з вологопоглинаючими гранулами; 2 пакети в 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.**

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АУГМЕНТИН (BD)

[AUGMENTIN (BD)]

Склад:

діючі речовини: амоксицилін та клавуланова кислота;

1 таблетка містить амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) 875 мг, клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату) 125 мг;

допоміжні речовини: магнію стеарат, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, диметикон;

оболонка таблетки: титану діоксид (Е 171), гіпромелоза (5 cps), гіпромелоза (15 cps), макрогол 4000, макрогол 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки у формі капсули білого або білого з відтінком кольору, вкриті плівковою оболонкою, з лінією розлому з одного боку та монограмами А С з обох боків.

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 виявляє 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 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 (мкг/мл)		
	Чутливі	Помірно чутливі	Резистентні
Haemophilus influenzae[1]	≤1	-	> 1
Moraxella catarrhalis[1]	≤1	-	> 1
Staphylococcus aureus [2]	≤2	-	>2
Коагулазонегативні стафілококи [2]	≤ 0,25		> 0,25
Enterococcus[1]	≤4	8	> 8
Streptococcus A, B, C, G[5]	≤ 0,25	-	> 0,25
Streptococcus pneumoniae[3]	≤ 0,5	1–2	>2
Ентеробактерії [1, 4]	-	-	> 8
Грамнегативні анаеробні бактерії [1]	≤4	8	> 8
Грампозитивні анаеробні бактерії [1]	≤4	8	> 8
Контрольні точки, що не стосуються окремих видів [1]	≤2	4–8	> 8

[1] Повідомлені значення для концентрацій амоксициліну. З метою випробування чутливості концентрація клавуланової кислоти встановлена у значенні 2 мг/л.
[2] Повідомлені значення для концентрацій оксациліну.
[3] Контрольні точки розраховано із контрольних точок для ампіциліну.
[4] Контрольна точка резистентності R>8 мг/л означає, що всі штами з механізмами резистентності заявлені як резистентні.
[5] Контрольні точки розраховані із контрольних точок для бензилпеніциліну.

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: *Enterococcus faecalis, Gardnerella vaginalis, Staphylococcus aureus* (чутливий до метициліну)[£], коагулазонегативний стафілокок (чутливий до метициліну), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae*[1], *Streptococcus pyogenes* та інші бета-гемолітичні стрептококи, група *Streptococcus viridans.* Грамнегативні аероби: *Capnocytophaga* spp., *Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae*[2], *Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida.* Анаероби: *Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum, Prevotella* spp.
Види, для яких розвиток резистентності може бути проблемою
Грампозитивні аероби: *Enterococcus faecium*[$]. Грамнегативні аероби: *Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris.*
Природно резистентні мікроорганізми
Грамнегативні аероби: *Acinetobacter* sp., *Citrobacter freundii, Enterobacter* sp., *Legionella pneumophila, Morganella morganii, Providencia* spp., *Pseudomonas* sp., *Serratia* sp., *Stenotrophomonas maltophilia.* Інші мікроорганізми: *Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetti, Mycoplasma pneumoniae.*
[$] Природна помірна чутливість за відсутності набутого механізму резистентності. [£] Всі стафілококи, резистентні до метициліну, є резистентними до амоксициліну/ клавуланової кислоти. [1] Для лікування пацієнтів, у яких захворювання спричинене *Streptococcus pneumoniae,* резистентним до пеніциліну, не слід використовувати цю лікарську форму амоксициліну/ клавуланової кислоти (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). [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.

Концентрації амоксициліну та клавуланової кислоти у сироватці, що досягаються при прийомі комбінації 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 пеніцилойної 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»*).*

Вік. Період напіввиведення амоксициліну є ідентичним для дітей віком від 3 місяців до 2 років, дітей старшого віку та дорослих. Оскільки пацієнти літнього віку більш схильні до зниження функції нирок, дозування слід обирати з обережністю, рекомендується також контроль ниркової функції.

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 препарату і регулярний контроль функції печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування у дорослих та дітей бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Аугментину мікроорганізмами, таких як:

- гострий бактеріальний синусит (підтверджений);
- гострий середній отит;
- підтверджене загострення хронічного бронхіту;
- негоспітальна пневмонія;
- цистити;
- пієлонефрити;
- інфекції шкіри та м’яких тканин, у т. ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі одонтогенні абсцеси з поширеним целюлітом;
- інфекції кісток та суглобів, у т. ч. остеомієліти.

При призначенні антибактеріальних препаратів слід керуватися правилами їх належного застосування.

Протипоказання.

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

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

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

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 анафілактичні реакції та тяжкі шкірні побічні реакції) у пацієнтів, які отримували лікування пеніциліном. Реакції гіперчутливості також можуть прогресувати до синдрому Коуніса – 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. При появі алергічної реакції слід припинити застосування амоксициліну/ клавуланової кислоти та розпочати відповідну альтернативну терапію.

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 з основним симптомом – 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. Зафіксовані серйозні випадки, включаючи прогресування до шоку.

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

Дану лікарську форму Аугментину не слід застосовувати за наявності високого ризику того, що вірогідні збудники захворювання мають знижену чутливість або резистентність до бета-лактамних препаратів, яка не опосередкована бета-лактамазами, чутливими до інгібування клавулановою кислотою. Для лікування пацієнтів, у яких захворювання спричинене *Streptococcus pneumoniae*, резистентним до пеніциліну, не слід використовувати цю лікарську форму.

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

Повідомлялося про ускладнення з боку печінки переважно у чоловіків та пацієнтів літнього віку, що можуть бути пов’язані з тривалим лікуванням. 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 з’явитись лише через кілька тижнів після закінчення лікування. Такі явища, як правило, є оборотними. Ускладнення з боку печінки можуть бути тяжкими, у поодиноких випадках – летальними. Такі явища майже 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 протипоказано.

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. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Пацієнтам з порушенням функції нирок слід скоригувати дозу залежно від ступеня порушення (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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. розділ «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 імуноферментного аналізу 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.

Застосування в 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). Таким чином, у немовляти, яке перебуває на грудному вигодовуванні, можливе виникнення діареї та грибкової інфекції слизових оболонок, тому під час прийому препарату годування груддю слід припинити. Слід взяти до уваги можливість виникнення алергічних реакцій. Застосування амоксициліну/ клавуланової кислоти під час годування груддю можливе лише після оцінки лікарем співвідношення ризик/користь.

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), які можуть вплинути на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

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.

У разі необхідності слід розглянути можливість застосування альтернативних форм випуску Аугментину (тобто таких, що забезпечують вищі дози амоксициліну та/або різні співвідношення вмісту амоксициліну та клавуланової кислоти) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Для дорослих та дітей з масою тіла ≥ 40 кг загальна добова доза становить 1750 мг амоксициліну/250 мг клавуланової кислоти (2 таблетки), добову дозу розподіляють на 2 прийоми. Для дітей з масою тіла < 40 кг максимальна добова доза становить 1000–2800 мг амоксициліну/143–400 мг клавуланової кислоти при призначенні, як зазначено нижче.

Якщо для лікування потрібно призначати більші дози амоксициліну, слід застосовувати інші форми Аугментину, щоб уникнути призначення зайвих високих доз клавуланової кислоти (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Тривалість лікування визначають за клінічною відповіддю пацієнта на лікування. Деякі інфекції (наприклад остеомієліт) потребують тривалішого лікування. Лікування не повинно тривати більше 14 днів без перегляду (див. розділ «Особливості застосування» стосовно тривалої терапії).

Дорослі та діти з масою тіла ≥ 40 кг

Рекомендована стандартна доза (для всіх показань): 875 мг/125 мг 2 рази на добу.

Діти з масою тіла від 25 до 40 кг

Лікування може проводитись Аугментином у формі таблеток або суспензії.

Рекомендовані дози:

· 25 мг/3,6 мг/кг маси тіла/добу до 45 мг/6,4 мг/кг маси тіла/добу, розділена на 2 прийоми;

· для лікування деяких інфекцій (таких як середній отит, синусит та інфекції нижніх дихальних шляхів) можна застосовувати до 70 мг/10 мг/кг маси тіла/добу, розділену на 2 прийоми.

Оскільки таблетку не можна ділити, дітям, маса тіла яких менше 25 кг, цю форму Аугментину не призначають.

У таблиці нижче зазначено дозу в мг/кг маси тіла, яку отримує дитина з масою тіла від 25 кг до 40 кг при застосуванні однієї таблетки Аугментину 875/125 мг.

Маса тіла (кг)	40	35	30	25	Рекомендована разова доза (мг/кг маси тіла) (див. вище)
Кількість амоксициліну (мг/кг маси тіла) при прийомі разової дози, що становить 1 таблетку Аугментину 875/125 мг	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5–22,5 (не вище 35)
Кількість клавуланової кислоти (мг/кг маси тіла) при прийомі разової дози, що становить 1 таблетку Аугментину 875/125 мг	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8–3,2 (не вище 5)

Дітям з масою тіла менше 25 кг бажано призначати лікування препаратом Аугментин у формі суспензії.

Відсутні клінічні дані щодо застосування доз лікарських форм Аугментину 7:1, які перевищують 45 мг/6,4 мг/кг маси тіла на добу, дітям віком до 2 років.

Відсутні клінічні дані щодо застосування лікарських форм Аугментину 7:1 дітям віком до 2 місяців. Тому рекомендації стосовно дозування для цієї групи пацієнтів відсутні.

Хворі літнього віку

Корекція дози не потрібна.

Дозування при порушенні функції нирок

Пацієнтам з кліренсом креатиніну (CrCl) більше 30 мл/хв корекція дози не потрібна. Пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв не рекомендується застосування лікарських форм Аугментину зі співвідношенням амоксициліну та клавуланової кислоти 7:1, оскільки відсутні рекомендації щодо корекції дози.

Дозування при порушенні функції печінки.

Застосовують з обережністю, необхідно контролювати функцію печінки через регулярні проміжки часу (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Препарат призначений для перорального застосування.

Таблетку слід ковтати цілою, не розжовуючи. Якщо необхідно, таблетку можна розламати навпіл та проковтнути половинки, не розжовуючи.

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

Терапію можна розпочати з парентерального введення, відповідно до інструкції для медичного застосування ін'єкційної форми Аугментину, та продовжити пероральними формами.

Діти.

Препарат у цьому дозуванні та лікарській формі не рекомендується для лікування дітей з масою тіла менше 25 кг.

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 Коуніса.

Розлади з боку імунної системи[10]*.*

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[2], асептичний менінгіт.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: діарея.

Часто: нудота[3], блювання.

Нечасто: розлади шлунка.

Невідомо: антибіотикоасоційований коліт [4], чорний волохатий язик, 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[9], 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] Див. розділ «Особливості застосування».

[3] 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.

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

[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 «Особливості застосування».

[10] Див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування».

Термін придатності. 3 роки. Після відкриття пакета – 30 днів.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 таблеток у блістері; 1 блістер вміщений в пакет з алюмінієвої фольги, де додатково розміщено саше з вологопоглинаючими гранулами; 2 пакети в 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.