

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата
Информация для специалистов

Аугментин[®] **(Augmentin[®])**

Регистрационный номер:

П-8-242 №008127

Торговое название препарата:

Аугментин®

Описание лекарственной формы

Порошок белого или почти белого цвета для получения раствора для внутривенного введения.

Состав

Амоксициллин натрий, эквивалентный 500 мг и 1000 мг свободной амоксициллиновой кислоты;
Клавуланат калия, эквивалентный 100 мг и 200 мг клавулановой кислоты.

Фармакотерапевтическая группа:

антибиотик пенициллин полусинтетический + бета-лактамаз ингибитор.

АТС J01CR02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Микробиология:

Амоксициллин –полусинтетический аминопенициллин, относится к группе бета-лактамных антибиотиков. Амоксициллин имеет широкий спектр антибактериальной активности против многих грам-положительных и грам- отрицательных микроорганизмов. Механизм действия заключается в ингибировании биосинтеза мукопептидов клеточной стенки. Амоксициллин подвергается разрушению бета-лактамазами, поэтому в спектр его антибактериальной активности не входят микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы.

Клавулановая кислота - бета-лактамаз, обладает способностью инактивировать широкий спектр бета-лактамаз, ферментов, которые обычно продуцируют микроорганизмы, резистентные к пенициллинам и цефалоспорином. В частности, она обладает высокой активностью против клинически значимых плазмидных бета- лактамаз, с которыми часто связана лекарственная резистентность, но менее эффективна в отношении хромосомных бета-лактамаз 1 типа.

Присутствие клавулановой кислоты в составе Аугментина защищает амоксициллин от разрушения бета- лактамазами и расширяет спектр его антибактериальной активности с включением в него микроорганизмов, обычно резистентных к другим пенициллинам и цефалоспорином. Таким образом, Аугментин обладает свойствами антибиотика с широким спектром бактерицидного действия и ингибитора бета-лактамаз. Аугментин эффективен в отношении следующих микроорганизмов.

Грамм-положительные

Аэробы

Bacillus anthracis
Corynebacterium species
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes
Nocardia asteroides
Staphylococcus aureus
Coagulase negative staphylococci (включая Staphylococcus epidermidis)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumonia
Streptococcus pyogenes
Streptococcus species
Streptococcus viridans

Анаэробы

Clostridium species
Peptococcus species
Peptostreptococcus species

Грам-отрицательные

Аэробы

Bordetella pertussis
Brucella species
Escherichia coli
Gardnerella vaginalis
Haemophilus influenzae
Helicobacter pylori
Klebsiella species
Legionella species
Moraxella catarrhalis (Branhamella catarrhalis)
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Pasteurella multocida
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Salmonella species
Shigella species
Vibrio cholerae
Yersinia enterocolitica

Анаэробы

Bacteroides species (включая Bacteroides fragilis)
Fusobacterium species

Другие

Borrelia burgdorferi
Chlamydiae
Leptospira icterohaemorrhagiae
Treponema pallidum

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры Аугментина 500/100 (600) мг или 1000/200 мг (1,2 г), введенного в виде болюсной внутривенной инъекции здоровым добровольцам, представлены ниже:

Средняя максимальная концентрация

для амоксициллина 500 мг, 1000 мг и для клавулановой кислоты 100 мг и 200 мг соответственно составила 32,2 мкг/мл; 105,4 мкг/мл; 10,5 мкг/мл и 28,5 мкг/мл.

Период полувыведения

для амоксициллина 500 мг, 1000 мг и для клавулановой кислоты 100 мг и 200 мг соответственно составил 1,07 часа; 0,9 часа; 1,12 часа; 0,9 часа.

Показатель "площадь под кривой концентрация-время"

(час.мг/л) для амоксициллина 500 мг и 1000 мг и для клавулановой кислоты 100 мг и 200 мг соответственно составил 25,5; 76,3; 9,2; 27,9.

Выделение с мочой

(час %) для амоксициллина 500 мг и 1000 мг и для клавулановой кислоты 100 мг и 200 мг соответственно составило 66,5; 77,4; 46,0; 63,8.

Распределение:

После внутривенного введения терапевтические концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты могут быть обнаружены в тканях и интерстициальной жидкости. Терапевтические концентрации обоих препаратов определяются также в желчном пузыре, в коже, в тканях брюшной полости, жировой и мышечной тканях, в синовиальной и перитонеальной жидкостях, в желчи и в гнойном отделяемом.

Амоксициллин и клавулановая кислота не обладают высокой способностью связываться с белками плазмы, только около 13%-20% от общего содержания препаратов в плазме связано с белками.

Клавуланат в виде следов и амоксициллин определяются в грудном молоке (у детей, находящихся на грудном вскармливании, существует только риск сенсibilизации без других отрицательных воздействий).

Амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер(никаких неблагоприятных воздействий на плод и фертильность отмечено не было).

Элиминация:

Как и у всех пенициллинов, у амоксициллина основной путь элиминации почечный, тогда как у клавуланата почечный и внепочечный путь выведения. После однократной болюсной внутривенной инъекции Аугментин в дозе 500/100 мг или 1000/200 мг приблизительно 60%-70% амоксициллина и около 40%-65% клавулановой кислоты в течение первых 6 часов выделяется с мочой в неизменном виде.

Амоксициллин частично экскретируется в мочу в виде неактивной пеницилловой кислоты в количестве, эквивалентном 10%-25% от первоначальной дозы. Клавулановая кислота метаболизируется в организме до 2,5-дигидро-4-(2 – гидроэтил)-5-оксо-1 Н-пирол-3-карбоксилевой кислоты и 1-амино-4гидрокси-бутан-2-один и выделяется с мочой и фекалиями, а также в виде углекислого газа через выдыхаемый воздух.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Аугментин применяется в виде короткого курса для лечения бактериальных инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами, в том числе:

- Инфекции верхних дыхательных путей(включая инфекции уха,горла и носа),

например, рецидивирующий тонзиллит, синусит, средний отит.

Эти инфекции наиболее часто вызываются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*.

- Инфекции нижних дыхательных путей, например, острый бронхит и обострение хронического бронхита, долевая пневмония и бронхопневмония, которые обычно вызываются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.
- Инфекции урогенитального тракта, например, цистит, уретрит, пиелонефрит, гинекологические инфекции, которые обычно вызываются *Enterobacteriaceae* (главным образом, *Escherichia coli*), *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus species*, и гонорея, которая вызывается *Neisseria gonorrhoeae*.
- Инфекции кожи и мягких тканей, которые обычно вызываются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Bacteroides species*.
- Инфекции костей и суставов, такие, как остеомиелит, который обычно вызывается *Staphylococcus aureus* и требует более длительной терапии.
- Другие инфекционные заболевания, например, септический аборт, послеродовый сепсис, внутрибрюшной сепсис, септициемия, перитонит, постоперационные инфекции.
- Аугментин 1000/200 мг показан для профилактики хирургических инфекций при операциях на желудочно-кишечном тракте, тазовых органах, голове и шее, сердце, почках, при протезировании суставов и постоперационных инфекциях.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к бета-лактамам антибиотикам в анамнезе (например, к пенициллинам и цефалоспорином).
- Желтуха/ нарушение функции печени, связанные с применением Аугментина или пенициллина, в анамнезе пациентов.

С осторожностью следует применять при инфекционном мононуклеозе, беременности, в период лактации, заболеваниях желудочно-кишечного тракта (в т.ч. при наличии в анамнезе указаний на перенесенный колит, связанный с применением пенициллинов), хронической почечной недостаточности.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозы

Зависят от возраста, веса, функции почек пациентов и от тяжести инфекции.

Дозы выражаются отношением содержания амоксициллина к содержанию клавулановой кислоты в Аугментине.

Взрослые

Стандартная доза: 1000/200 мг каждые 8 часов.

Тяжелые инфекции: 1000/200 мг каждые 4-6 часов.

Профилактическое назначение в хирургии

Операции < 1 часа: 1000/200 мг во время вводного наркоза

Операции > 1 часа: 1000/200 мг во время вводного наркоза в сочетании с введением до 4 доз по

1000/200 мг за 24 часа.

Явные признаки наличия инфекции во время операции требуют назначения стандартного курса терапии Аугментином в постоперационном периоде либо в виде внутривенных инъекций, либо для приема внутрь.

Нарушение функции почек

Методика дозирования основывается на максимально возможном уровне амоксициллина при данном снижении функции почек.

Клиренс креатинина >30 мл/мин	Корректировки дозы не требуется
Клиренс креатинина 10-30 мл/мин	1000/200 мг начальная доза, затем 500/100 мг 2 раза в сутки
Клиренс креатинина < 10 мл/мин	1000/200 мг начальная доза, затем 500/100 мг раз в сутки.

Гемодиализ:

1000/200 мг начальная доза, затем по 500/100 мг раз в сутки и дополнительно 500/100 мг в конце диализа, поскольку концентрация амоксициллина и клавулановой кислоты снижается.

Нарушение функции печени:

Следует регулярно наблюдать за функцией печени.

В настоящее время данных недостаточно для рекомендации доз при печеночной недостаточности.

Пожилые

Методика назначения, как у взрослых.

Дети

У детей весом менее 40 кг препарат дозируется в зависимости от веса.

Возраст до 3 месяцев

< 4 кг

25/5 мг/кг или 50/5 мг/кг каждые 12 часов.

>4 кг

до 25/5 мг/кг или 50/5 мг/кг каждые 8 часов в зависимости от тяжести инфекции.

Возраст от 3 месяцев до 12 лет

25/5 мг/кг или 50/5 мг/кг каждые 6-8 часов в зависимости от тяжести инфекции.

Нарушение функции почек

Клиренс креатинина > 30 мл/мин	Корректировки дозы не требуется
Клиренс креатинина 10-30 мл/мин	25/5 мг/кг 2 раза в день
Клиренс креатинина < 10 мл/мин	25/5 мг/кг один раз в сутки

Обратите внимание: формула Аугментина 25 / 2,5 мг (10: 1) не применяется при снижении клиренса креатинина ниже 30 мл/мин.

Гемодиализ

25/5 мг/кг один раз в сутки и дополнительно 12,5/ 2,5 мг/кг в конце диализа, затем 25 / 5 мг/кг/сутки, поскольку сывороточная концентрация амоксициллина и клавулановой кислоты снижается .

Нарушение функции печени

Следует регулярно наблюдать за функцией печени. Данных недостаточных для рекомендации доз.

МЕТОД ВВЕДЕНИЯ

Аугментин может вводиться в виде медленной внутривенной инъекции в течение 3-4 минут непосредственно в вену или в виде инфузии в течение 30-40 минут.

Аугментин нельзя вводить внутримышечно.

Нельзя назначать Аугментин более 14 дней без оценки целесообразности продолжения терапии.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ РАСТВОРА И ВВЕДЕНИЮ

Приготовление раствора для внутривенной инъекции и стабильность.

Флаконы	Растворитель (мл)	Полученный объем (мл)
500/100 мг	10	10,5
1000/200 мг	20	20,9

Растворителем является вода для инъекций. Во время разведения может появиться временное розовое окрашивание раствора. Готовый раствор имеет светло-желтый цвет.

Аугментин нельзя вводить в течение 20 минут после разведения.

Приготовление раствора для внутривенной инфузии и стабильность

Полученный раствор Аугментина для внутривенного введения в дозе 500/100 мг и 1000/200 мг сразу же добавляется в 50 мл и 100 мл жидкости для инфузии соответственно.

Для приготовления внутривенных инфузий Аугментина могут применяться различные стандартные растворы для внутривенных инфузий. Достаточная концентрация антибиотиков сохраняется при 5°C и 25°C в рекомендованных объемах приведенных ниже инфузионных растворов. Если разведение и хранение происходит при комнатной температуре, то инфузии должны быть сделаны в течение установленного времени.

	Период стабильности при 25°C
Внутривенные инфузии	Доза 500/100 мг и 1000/200мг
Вода для инъекции	4 часа
Натрия хлорид 0,9 % раствор	4 часа
Натрия лактат для внутривенной инфузии (1,85% раствор)	4 часа

Раствор Рингера	3 часа
Раствор Хартмана (Рингер лактат)	3 часа
Калия хлорид (0,3%) и натрия хлорид (0,9%) для внутривенных инфузий.	3 часа

Стабильность внутривенных растворов Аугментина зависит от концентрации. При необходимости использования более концентрированных растворов период стабильности корректируется соответственно заданной концентрации.

При температуре 5°C приготовленные растворы Аугментина 500/100 мг и 1000/200 мг могут храниться до 8 часов при добавлении их в предварительно охлажденные инфузионные пакеты, после чего, тотчас же при достижении раствором комнатной температуры, он должен быть введен пациенту.

Внутривенные инфузии	Период стабильности при температуре 5°C
Вода для инъекций	8 часов
Раствор натрия хлорида для внутривенной инфузии	8 часов

Аугментин менее стабилен в инфузионных растворах, содержащих глюкозу, декстран или натрия бикарбонат. Приготовленный раствор Аугментина может быть введен через капельницу в течение 3-4 минут.

Нельзя использовать остатки раствора антибиотика.

Флаконы с Аугментином не предназначены для многократного использования.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты Аугментина, как правило, слабо выражены.

Реакции гиперчувствительности:

Иногда появляются крапивница или эритематозная кожная сыпь, кожный зуд, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез, сывороточная болезнь и гиперчувствительный васкулит. Лечение следует прекратить при появлении одного из перечисленных симптомов.

Сообщается об ангионевротическом отеке и анафилаксии. Изредка может развиваться интерстициальный нефрит.

Желудочно-кишечные симптомы:

Сообщается о развитии диареи, нарушении пищеварения, тошноте, рвоте.

Кандидоз кожи и слизистых оболочек и колит, ассоциированный с приемом антибиотиков (включая псевдомембранозный и геморрагический колит), встречаются редко, их появлении маловероятно при парентеральном введении Аугментина.

Печень:

Иногда наблюдается умеренное повышение уровня АСТ и /или АЛТ, клиническая значимость которого не известна. Гепатит и холестатическая желтуха также встречается редко.

Симптомы со стороны печени чаще встречаются у мужчин и пациентов пожилого возраста. Риск их появления возрастает при увеличении продолжительности лечения.

Смптомы со стороны печени обычно развиваются во время лечения или вскоре после его окончания, но иногда только через несколько недель после отмены препарата. Они обычно обратимы, хотя бывают значительно выраженными, очень редко заканчиваются летально и развиваются у пациентов с заболеваниями печени или у принимающих гепатотоксические препараты.

Кровь:

Как и при приеме других пенициллинов, редко встречаются транзиторная лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), тромбоцитопения и гемолитическая анемия,

удлинение времени кровотечения и протромбинового времени.

ЦНС:

Симптомы со стороны ЦНС развиваются очень редко. К ним относятся головокружение, головная боль, судороги. Судороги могут возникнуть при нарушении функции почек или у пациентов, получающих высокие дозы Аугментина.

Местные:

Иногда развивается тромбоз в месте инъекции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Могут развиваться нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и водно- электролитного баланса. Проводится симптоматическая терапия при признаках нарушения водно-электролитного балланса. Аугментин может быть удален из крови с помощью гемодиализа.

Во время приема высоких доз амоксициллина необходимо поддерживать адекватное потребление жидкости и выделение мочи, чтобы уменьшить вероятность развития амоксициллиновой кристаллурии. Если амоксициллин присутствует в высокой концентрации в моче, то при комнатной температуре он может преципитировать в мочевом катетере и нарушать его проходимость.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Пробеницид и ему подобные препараты (диуретики, фенилбутазон, НПВП) уменьшают канальцевую секрецию амоксициллина. Одновременное назначение этих препаратов не рекомендуется и может сопровождаться повышением концентрации и задержкой в крови амоксициллина, при этом почечная экскреция клавулановой кислоты не замедляется.

Препарат повышает эффективность непрямых антикоагулянтов, так как, подавляя кишечную микрофлору, он снижает синтез витамина К и протромбиновый индекс. При одновременном приеме с антикоагулянтами необходимо следить за показателями свертываемости крови.

Одновременное применение с аллопуринолом может вызвать аллергические кожные реакции.

Аугментин может снижать эффективность пероральных контрацептивов.

Аугментин нельзя смешивать с препаратами крови, с другими белковыми растворами, например,

такими, как белковые гидролизаты, и с липидными эмульсиями для внутривенного введения. Аугментин нельзя смешивать в одном шприце с аминогликозидными антибиотиками из-за потери активности последних.

Растворы Аугментина нельзя смешивать с инфузионными растворами, содержащими декстрозу, декстран или натрия бикарбонат.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Предосторожности

Перед началом терапии необходимо тщательно выяснить наличие реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины и другие аллергены в анамнезе у пациента.

Серьезные, иногда фатальные случаи анафилаксии были описаны у пациентов, получающих пенициллин, особенно с гиперчувствительностью на него в анамнезе. Если аллергические реакции возникают, Аугментин должен быть отменен и назначена соответствующая терапия. Амоксициллин не следует назначать при подозрении на инфекционный мононуклеоз, поскольку мононуклеозоподобная сыпь может развиваться при применении амоксициллина.

Длительное лечение Аугментином может сопровождаться чрезмерным ростом нечувствительных к нему микроорганизмов.

В целом Аугментин хорошо переносится и обладает низкой токсичностью. Однако во время длительной терапии рекомендуется наблюдать за функцией почек, печени, гемопоэзом.

Очень редко встречается удлинение протромбинового времени, поэтому необходимо соответствующее наблюдение при одновременном назначении Аугментина с антикоагулянтами.

Аугментин следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением функции печени.

У пациентов с нарушением функции почек дозы подбираются в зависимости от тяжести почечной недостаточности.

Если необходимо введение больших доз Аугментина внутривенно, то у пациентов, находящихся на диете с ограничением потребления соли, необходимо принять во внимание содержание натрия в растворе.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Исследования на животных не выявили тератогенных эффектов Аугментина. В единственном исследовании у женщин с преждевременным разрывом околоплодных оболочек профилактическое назначение Аугментина ассоциировалось с повышенным риском развития некротического энтероколита у новорожденных.

Назначение Аугментина следует избегать при беременности, если только врач не сочтет это необходимым.

Амоксициллин может назначаться в период лактации. За исключением риска сенсибилизации, в связи с выделением Аугментина в грудное молоко в виде следов, других побочных эффектов у детей на грудном вскармливании не отмечалось.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ДВИЖУЩИМИСЯ МЕХАНИЗМАМИ

Неблагоприятного влияния на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами не наблюдалось.

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок для приготовления раствора Аугментина для внутривенного введения во флаконах по 600 (500/100) мг и 1,2 г (1000/200 мг). В упаковке 10 флаконов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Список Б

Хранить при температуре не выше 25 °С

СРОК ГОДНОСТИ

2 года при соблюдении условий хранения.

Нельзя применять после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту врача

Производство компании **СмитКляйн Бичем Фармасьютикалз** (Великобритания).