

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АУГМЕНТИН™ SR

(AUGMENTIN® SR)

Склад:

діючі речовини: амоксицилін та клавуланова кислота;

1 таблетка містить амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) 562,5 мг, амоксициліну (у формі амоксициліну натрію) 437,5 мг, клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату) 62,5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмалгліколят (тип А); кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, ксантанова камедь, кислота лимонна безводна, гіпромелоза 6 ср, гіпромелоза 15 ср, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 3350, поліетиленгліколь 8000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки у формі капсули, білого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з лінією розлому з одного боку та маркуванням АС 1000/625 з іншого

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування
Код АТХ J01C R02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Амоксицилін – напівсинтетичний антибіотик з широким спектром антибактеріальної активності проти багатьох грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Амоксицилін чутливий до бета-лактамази та зазнає розпаду під її впливом, тому спектр активності амоксициліну не включає мікроорганізми, що синтезують цей фермент. Клавуланова кислота має бета-лактамну структуру, подібну до пеніцилінів, та має властивості інактивувати бета-лактамазні ферменти, властиві мікроорганізмам, резистентним до пеніцилінів і цефалоспоринів. Зокрема, вона має виражену активність щодо важливих з клінічної точки зору плазмідних бета-лактамаз, які часто відповідають за виникнення перехресної резистентності до антибіотиків. Присутність клавуланової кислоти у складі Аугментин® SR захищає амоксицилін від розпаду під дією ферментів бета-лактамаз і розширює спектр антибактеріальної дії амоксициліну, включаючи до нього багато мікроорганізмів, резистентних до амоксициліну та інших пеніцилінів і цефалоспоринів. Аугментин SR представлений у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою, пролонгованої дії, що дає змогу продовжити фармакокінетичну дію амоксициліну. Такий склад таблеток розширює спектр чутливих до Аугментину SR мікроорганізмів, включаючи пеніцилінрезистентні штами *S. Pneumoniae*.

Мікроорганізми, наведені нижче, категоризовані відповідно до чутливості до амоксициліну/клавуланату *in vitro*.

Чутливі мікроорганізми

Грампозитивні аероби: *Bacillus anthracis*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridians*, інші β-гемолітичні види *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливі штами), *Staphylococcus saprophyticus* (метицилінчутливі штами), коагулазонегативні стафілококи (метицилінчутливі штами).

Грамнегативні аероби: *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Helicobacter pylori*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*, *Vibrio cholerae*.

Інші: *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Treponema pallidum*

Грампозитивні анаероби: види *Clostridium*, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus micros*, види *Peptostreptococcus*.

Грамнегативні анаероби: види *Bacteroides* (включаючи *Bacteroides fragilis*), види *Capnocytophaga*, *Eikenella corrodens*, види *Fusobacterium*, види *Porphyromonas*, види *Prevotella*.

Штами з можливою набутою резистентністю

Грамнегативні аероби: *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, види *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, види *Proteus*, види *Salmonella*, види *Shigella*.

Грампозитивні аероби: види *Corynebacterium*, *Enterococcus faecium*.

Нечутливі мікроорганізми

Грамнегативні аероби: види *Acinetobacter*, *Citrobacter freundii*, види *Enterobacter*, *Hafnia alvei*, *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, види *Providencia*, види *Pseudomonas*, види *Serratia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica*.

Інші: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, види *Chlamydia*, *Coxiella burnetii*, види *Mycoplasma*.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Обидва компоненти Аугментину SR (амоксцилін і клавуланова кислота) повністю розчинні у водних розчинах при фізіологічних значеннях рН. Обидва компоненти швидко та добре абсорбуються при пероральному прийомі. Абсорбція Аугментину SR покращується при його прийомі на початку їди.

Фармакокінетичні параметри при прийомі таблеток Аугментину SR 2 рази на день такі:

площа під кривою співвідношення «концентрація/час» (AUC) становить 71,6 мкг/год/мл для амоксициліну та 5,29 мкг/год/мл для клавуланової кислоти, період напіввиведення – 1,27 год для амоксициліну та 1,03 год для клавуланової кислоти, максимальна концентрація для амоксициліну – 7,0 мг/л та 2,05 мг/л – для клавуланової кислоти.

Представлена форма таблеток, вкритих плівковою оболонкою, пролонгованої дії має унікальний фармакодинамічний/фармакокінетичний профіль. При прийомі аналогічної дози препарату зі звичайним вивільненням діючої речовини неможливо досягти та підтримувати таку мінімальну інгібуючу концентрацію, яка є можливою при застосуванні Аугментину SR, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, пролонгованої дії.

Розподіл. При внутрішньовенному введенні терапевтичні концентрації амоксициліну та клавуланової кислоти спостерігаються у тканинах та інтерстиціальній рідині. Терапевтичні концентрації обох речовин виявлені в жовчному міхурі, тканинах черевної порожнини, шкірі, жировій та м'язовій тканинах, а також у синовіальній та перитонеальній рідинах, жовчі та гною. Амоксицилін і клавуланова кислота слабо зв'язуються з білками; дослідженнями встановлено, що показники зв'язування з білками становлять 25 % для клавуланової кислоти та 18 % для амоксициліну від загальних концентрацій їх у плазмі крові. При дослідженнях на тваринах не встановлено кумуляції жодного з цих компонентів у будь-якому органі. Амоксицилін, як і інші пеніциліни, може проникати у грудне молоко. Слідова кількість клавуланової кислоти також може бути виявлена в грудному молоці. Дослідження репродуктивної функції на тваринах показали, що і амоксицилін, і клавуланова кислота можуть проникати крізь плацентарний бар'єр. Однак не виявлено будь-яких даних щодо порушення фертильної функції або шкідливого впливу на плід.

Виведення. Як і для інших пеніцилінів, основним шляхом виведення для амоксициліну є ниркова екскреція, тоді як виведення клавуланату здійснюється і нирками, і за допомогою позаниркових механізмів. Приблизно 60-70 % амоксициліну і 40-65 % клавуланової кислоти виділяються із сечею у незміненому стані протягом перших 6 годин після одноразового прийому таблеток.

Амоксицилін також частково виводиться із сечею у вигляді неактивної пеніцилової кислоти в кількостях, еквівалентних 10-25 % застосованої дози. Клавуланова кислота значною мірою метаболізується в організмі людини до 2,5-дигідро-4-(2-гідроксіетил)-5-оксо-1Н-пірол-3-карбоксилової кислоти та 1-аміно-4-гідрокси-бутан-2-ону і виділяється із сечею та фекаліями, а також у вигляді двоокису вуглецю - з повітрям, що видихається.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Аугментину SR мікроорганізмами: інфекції дихальних шляхів, наприклад негоспітальна пневмонія, загострення хронічного бронхіту та гострий бактеріальний синусит.

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 бета-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.

Одночасне застосування пробенециду не рекомендується. Пробенецид знижує ниркову канальцеву секрецію амоксициліну. Одночасне його застосування з АугментиномSR може призвести до підвищених рівнів амоксициліну в крові протягом тривалого часу, проте не впливає на рівні клавуланової кислоти. Пеніциліни можуть зменшувати виведення метотрексату, що може спричинити зростання токсичності останнього.

Одночасне застосування алопуринолу під час лікування амоксициліном може збільшити імовірність алергічних шкірних реакцій. Даних щодо одночасного застосування АугментинSR та алопуринолу немає. Як і інші антибіотики, АугментинSR може впливати на флору кишечника, що призведе до зменшення реабсорбції естрогенів та зменшення ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. За даними літератури, існують окремі повідомлення про збільшення рівня міжнародного нормалізованого співвідношення (INR) у пацієнтів, які лікуються аценокумаролом або варфарином та приймають амоксицилін. Якщо таке застосування необхідне, слід ретельно контролювати протромбіновий час або рівень міжнародного нормалізованого співвідношення з додаванням або припиненням лікування АугментиномSR.

У хворих, які лікуються мікофенолатом мофетилом, після початку застосування перорального амоксициліну з клавулановою кислотою може зменшитись предозова концентрація активного метаболіту мікофенольної кислоти приблизно на 50 %. Ця зміна предозового рівня може не відповідати зміні загальної експозиції мікофенольної кислоти.

Особливості застосування.

Перед початком терапії АугментиномSR необхідно точно визначити наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до пеніцилінів, цефалоспоринів або інших алергенів.

Серйозні, а часом навіть летальні випадки гіперчутливості (анафілактичні реакції) спостерігалися під час терапії пеніциліном. Ці реакції більш імовірні у пацієнтів з аналогічними реакціями на пеніцилін у минулому. У разі виникнення алергічних реакцій слід припинити терапію АугментиномSR і розпочати альтернативну терапію. Серйозні анафілактичні реакції потребують негайного лікування із застосуванням адреналіну. Також може виникнути необхідність у оксигеотерапії, внутрішньовенному введенні стероїдів і підтримці дихальної функції, включаючи інтубацію.

У разі якщо доведено, що інфекція зумовлена мікроорганізмами, чутливими до амоксициліну, необхідно зважити можливість переходу з комбінації амоксицилін/кислота клавуланова на амоксицилін відповідно до офіційних рекомендацій.

Аугментин SR не слід призначати, якщо є підозра на інфекційний мононуклеоз, оскільки при застосуванні амоксициліну при даній патології спостерігалися випадки короподібного висипання.

Тривале застосування препарату іноді може спричиняти надмірне зростання нечутливої до АугментинуSR мікрофлори.

Розвиток мультиформної еритеми, асоційованої з пустулами на початку лікування, може бути симптомом гострого генералізованого екзантематозного пустульозу (див. розділ «Побічні реакції»). У такому разі необхідно припинити лікування і в подальшому протипоказано застосування амоксициліну.

Побічні реакції з боку печінки виникали головним чином у чоловіків та пацієнтів літнього віку та були пов'язані з тривалим лікуванням. У дітей про такі явища повідомлялося дуже рідко. У всіх групах пацієнтів симптоми зазвичай виникали під час або одразу після лікування, але у деяких випадках вони з'являлися через кілька місяців після припинення лікування. Загалом ці явища були оборотними. Побічні реакції з боку печінки можуть бути тяжкими та дуже рідко мати летальний наслідок. Вони завжди виникали у пацієнтів з тяжкими супутніми захворюваннями або при супутньому застосуванні лікарських засобів, відомих потенційним негативним впливом на печінку (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтам з порушенням функції нирок необхідно коригувати дозу відповідно до ступеня ниркової недостатності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

При лікуванні амоксициліном для визначення рівня глюкози в сечі слід використовувати ферментативні реакції з глюкозооксидазою, оскільки інші методи можуть давати хибнопозитивні результати.

Присутність клавуланової кислоти у препараті може спричиняти неспецифічне зв'язування IgG і альбуміну на мембранах еритроцитів, внаслідок чого можливий хибнопозитивний результат при проведенні тесту Кумбса.

Є повідомлення про хибнопозитивні результати тестів на наявність *Aspergillus* у пацієнтів, які отримували амоксицилін/клавуланову кислоту (при застосуванні Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA тесту). Тому такі позитивні результати у пацієнтів, які лікуються амоксициліном/клавулановою кислотою, слід інтерпретувати з обережністю та підтверджувати іншими діагностичними методами.

При застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів повідомлялося про виникнення антибіотикоасоційованого коліту, що може варіювати від легкого до загрожуючого життю ступеня. Тому важливо мати це на увазі у разі виникнення у пацієнтів діареї під час або після застосування антибіотика. У разі виникнення антибіотикоасоційованого коліту лікування Аугментином SR слід негайно припинити, звернутись за медичною допомогою та почати відповідне лікування.

Зрідка у пацієнтів, які приймають Аугментин SR та пероральні антикоагулянти, може спостерігатися понаднормове подовження протромбінового часу (підвищення рівня міжнародного нормалізованого співвідношення). При одночасному прийомі антикоагулянтів необхідний відповідний моніторинг. Може бути потрібна корекція дози пероральних антикоагулянтів для підтримки необхідного рівня антикоагуляції. Пацієнтам з порушенням функції нирок і кліренсом креатиніну 30 мл/хв і більше змінювати дозу Аугментину SR не потрібно. Якщо рівень кліренсу креатиніну менше 30 мл/хв, застосовувати препарат не рекомендується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів зі зниженою екскрецією сечі дуже рідко може спостерігатися кристалурія, головним чином при парентеральному введенні препарату. Тому для зменшення можливості виникнення кристалурії рекомендується під час лікування високими дозами амоксициліну підтримувати адекватний баланс між випитою рідиною та виведеною сечею (див. розділ «Передозування»).

Аугментин SR слід з обережністю призначати пацієнтам з ознаками печінкової недостатності

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Репродуктивні дослідження на тваринах (мишах і щурах при застосуванні доз, що у 10 разів перевищували дози для людини) пероральних і парентеральних форм Аугментину SR не виявили ніякої тератогенної дії. В одному дослідженні у жінок з передчасним розривом оболонок плода повідомлялося, що профілактичне застосування Аугментину SR може бути пов'язано з підвищенням ризику некротизуючого ентероколіту у новонароджених. Як і щодо усіх лікарських засобів, слід уникати застосування препарату під час вагітності, крім випадків, коли лікар вважає це за необхідне.

Обидва активні компоненти препарату екскретуються у грудне молоко (немає інформації стосовно впливу клавуланової кислоти на дітей, яких годують груддю). Відповідно, у дітей, яких годують груддю, можлива поява діареї та грибкової інфекції слизових оболонок, тому годування груддю слід припинити.

Аугментин SR 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.

Досліджень з визначення здатності препарату впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводилось. Однак можливі побічні реакції (такі як алергічні реакції, запаморочення, судоми), які можуть вплинути на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат слід застосовувати згідно з офіційними рекомендаціями щодо антибіотикотерапії та даними місцевої чутливості до антибіотика. Чутливість до амоксициліну/клавуланату відрізняється у різних регіонах та може змінюватися з часом. За наявності слід звернутися до даних щодо місцевої чутливості та у разі необхідності провести мікробіологічне визначення та тест на чутливість.

Препарат призначений для лікування дорослих і дітей віком від 16 років.

Таблетка препарату має лінію розлому, що дає змогу розділити таблетку навпіл, якщо пацієнт не може проковтнути її цілою. Обидві половинки у цьому випадку слід прийняти одночасно. Рекомендованою дозою препарату є 2 таблетки 2 рази на добу.

Інфекції дихальних шляхів – 2 таблетки 2 рази на добу протягом 7-10 днів, включаючи:

негоспітальну пневмонію – 2 таблетки 2 рази на добу протягом 7-10 днів;

загострення хронічного бронхіту – 2 таблетки 2 рази на добу протягом 7 днів;

гострий бактеріальний синусит – 2 таблетки 2 рази на добу протягом 10 днів.

Пацієнти літнього віку.

Корекція дози не потрібна.

Дозування при порушенні функції нирок.

Аугментин SR призначають лише для лікування пацієнтів з кліренсом креатиніну 30 мл/хв і більше, при якому не потрібна корекція дози.

Дозування при порушенні функції печінки.

Застосовувати обережно; необхідно моніторувати печінкову функцію через регулярні проміжки часу. Даних для рекомендації щодо дозування недостатньо.

Приймати Аугментин SR слід на початку прийому їжі з метою кращого засвоювання препарату. Лікування не слід продовжувати понад 14 діб без оцінки стану хворого.

Діти. Не застосовується для лікування дітей віком до 16 років.

Передозування.

Передозування може супроводжуватися симптомами з боку шлунково-кишкового тракту та розладом водно-електролітного балансу. Ці явища лікують симптоматично, приділяючи увагу корекції водно-електролітного балансу. Повідомлялося про випадки кристалуриї, що іноді можуть призводити до ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»). Аугментин SR може бути видалений з кровотоку методом гемодіалізу.

Побічні реакції.

Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів:

дуже часто □ 1/10;

часто □ 1/100 та □ 1/10;

нечасто □ 1/1 000 та □ 1/100;

рідко □ 1/10 000 та □ 1/1 000;

дуже рідко □ 1/10 000;

частота невідома – не можна визначити за наявними даними.

Інфекції та інвазії.

Часто – генітальний кандидоз, кандидоз шкіри та слизових оболонок.

Частота невідома – надмірне зростання нечутливої мікрофлори.

Кровоносна та лімфатична системи.

Рідко – оборотна лейкопенія (включаючи нейтропенію) та тромбоцитопенія.

Дуже рідко – оборотний агранулоцитоз і гемолітична анемія. Збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу.

Імунна система.

Дуже рідко – ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт.

Нервова система.

Нечасто – запаморочення, головний біль.

Дуже рідко – оборотна гіперактивність та судоми. Судоми можуть виникати у пацієнтів з порушеною функцією нирок або у тих, хто отримує високі дози препарату.

Частота невідома – асептичний менінгіт.

Шлунково-кишкові реакції.

Дуже часто – діарея.

Часто – нудота, біль у животі.

Нудота частіше асоціюється з високими дозами препарату; симптоми з боку шлунково-кишкового тракту можуть бути зменшені при прийомі препарату на початку їди.

Нечасто – блювання, порушення травлення.

Дуже рідко – антибіотикоасоційований коліт (включаючи псевдомембранозний коліт і геморагічний коліт), чорний «волосатий» язик.

Гепатобіліарні реакції.

Нечасто – помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ відзначається у хворих, які лікуються антибіотиками групи бета-лактамів.

Дуже рідко – гепатити та холестатична жовтяниця. Ці явища виникають при застосуванні інших пеніцилінів і цефалоспоринів.

Гепатити виникають головним чином у чоловіків і хворих літнього віку, і їх виникнення може бути пов'язане з тривалим лікуванням препаратом. Симптоми захворювання виникають під час або одразу після лікування, але в деяких випадках можуть виникнути через кілька тижнів після закінчення лікування.

Ці явища можуть бути тяжкими, але зазвичай мають оборотний характер. Надзвичайно рідко спостерігаються летальні випадки у пацієнтів з тяжким основним захворюванням або у пацієнтів, які одночасно лікуються препаратами, що мають негативний вплив на печінку.

Шкіра та підшкірні тканини.

Нечасто – шкірний висип, свербіж, кропив'янка.

Рідко – поліморфна еритема.

Дуже рідко – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексfolіативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

У разі появи будь-якого алергічного дерматиту лікування слід припинити.

Нирки та сечовидільна система.

Дуже рідко – інтерстиціальний нефрит, кристалурія (див. розділ «Передозування»).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25°C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 4 таблетки у блістері. По 4 або по 7 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Глаксо Веллком Продакшн Франція.

Glaxo Wellcome Production France.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глаксо Веллком Продакшн, 31 де ля Пейеньєр, 53100 Майєнн, Франція.

Glaxo Wellcome Production ZI de la Peyenniere, 53100 Mayenn France.