МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-001522/08- 201113
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

АУГМЕНТИН® СР / AUGMENTIN® SR

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1000 мг + 62,5 мг

«Глаксо Вэллком Продакшен», Франция

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «___» 201113 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**
Фармакодинамика	**Фармакодинамика**
Механизм действия	*Механизм действия*
Амоксициллин — полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, обладающий активностью против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В то же время, амоксициллин подвержен разрушению бета-лактамазами, и поэтому спектр активности амоксициллина не распространяется на микроорганизмы, которые продуцируют этот фермент.	Амоксициллин — полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, обладающий активностью против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В то же время, амоксициллин подвержен разрушению бета-лактамазами, и поэтому спектр активности амоксициллина не распространяется на микроорганизмы, которые продуцируют эти ферменты.
Клавулановая кислота — ингибитор бета-лактамаз, структурно родственный пенициллинам, обладает способностью инактивировать широкий спектр бета-	Клавулановая кислота — ингибитор бета-лактамаз, структурно родственный пенициллинам, обладает способностью инактивировать широкий спектр бета-

Старая редакция	Новая редакция
лактамаз, обнаруженных у микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспоринам. Клавулановая кислота обладает достаточной эффективностью в отношении плазмидных бета-лактамаз, которые чаще всего обуславливают резистентность бактерий, и менее эффективна в отношении хромосомных бета-лактамаз 1 типа, которые не ингибируются клавулановой кислотой.	лактамаз, обнаруженных у микроорганизмов, устойчивых к пенициллинам и цефалоспоринам. Клавулановая кислота обладает достаточной эффективностью в отношении плазмидных бета-лактамаз, которые чаще всего обуславливают резистентность бактерий, и **не** эффективна в отношении хромосомных бета-лактамаз 1 типа, которые не ингибируются клавулановой кислотой.
Присутствие клавулановой кислоты в препарате Аугментин® СР защищает амоксициллин от разрушения ферментами — бета-лактамазами, что позволяет расширить антибактериальный спектр амоксициллина.	Присутствие клавулановой кислоты в препарате Аугментин® СР защищает амоксициллин от разрушения ферментами — бета-лактамазами, что позволяет расширить антибактериальный спектр амоксициллина.
Замедленное высвобождение амоксициллина в препарате Аугментин® СР позволяет сохраняет чувствительность тех штаммов *S. pneumoniae,* у которых резистентность к амоксициллину обусловлена пенициллин-связывающими белками (пенициллин-резистентные *S. pneumoniae*, или PRSP).	Замедленное высвобождение амоксициллина в препарате Аугментин® СР позволяет сохранять чувствительность тех штаммов *S. pneumoniae,* у которых резистентность к амоксициллину обусловлена пенициллин-связывающими белками (пенициллин-резистентные *S. pneumoniae*, или PRSP).
Ниже приведена активность комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой *in vitro*.	**Препарат Аугментин® СР продемонстрировал эффективность в отношении штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину (штаммы с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) ≥ 2 мг/л).**
Бактерии, обычно чувствительные к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой	Ниже приведена активность комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой
Грамположительные аэробы	
Bacillus anthracis	

Старая редакция	Новая редакция
Enterococcus faecalis *Listeria monocytogenes* *Nocardia asteroides* *Streptococcus pneumoniae*[1, 2] *Streptococcus pyogenes*[1, 2] *Streptococcus agalactiae*[1, 2] Стрептококки группы *Viridans*[2] *Streptococcus spp.* (другие бета-гемолитические стрептококки)[1, 2] *Staphylococcus aureus* (чувствительный к метициллину)[1] *Staphylococcus saprophyticus* (чувствительный к метициллину) Коагулазонегативные стафилококки (чувствительные к метициллину) **Грамотрицательные аэробы** *Bordetella pertussis* *Haemophilus influenzae*[1] *Helicobacter pylori* *Moraxella catarrhalis*[1] *Neisseria gonorrhoeae* *Pasteurella multocida* *Vibrio cholerae* **Прочие** *Borrelia burgdorferi* *Leptospira icterohaemorrhagiae* *Treponema pallidum* **Грамположительные анаэробы** *Clostridium spp.* *Peptococcus niger* *Peptostreptococcus magnus* *Peptostreptococcus micros* *Peptostreptococcus spp.*	*in vitro.* **Бактерии, обычно чувствительные к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой** **Грамположительные аэробы** *Bacillus anthracis* *Enterococcus faecalis* *Listeria monocytogenes* *Nocardia asteroides* *Streptococcus pneumoniae*[1, 2] *Streptococcus pyogenes*[1, 2] *Streptococcus agalactiae*[1, 2] Стрептококки группы *Viridans*[2] *Streptococcus spp.* (другие бета-гемолитические стрептококки)[1, 2] *Staphylococcus aureus* (чувствительный к метициллину)[1] *Staphylococcus saprophyticus* (чувствительный к метициллину) Коагулазонегативные стафилококки (чувствительные к метициллину) **Грамотрицательные аэробы** *Bordetella pertussis* *Haemophilus influenzae*[1] *Helicobacter pylori* *Moraxella catarrhalis*[1] *Neisseria gonorrhoeae* *Pasteurella multocida* *Vibrio cholerae* **Прочие** *Borrelia burgdorferi* *Leptospira icterohaemorrhagiae* *Treponema pallidum*

Старая редакция	Новая редакция
Грамотрицательные анаэробы	**Грамположительные анаэробы**
Bacteroides fragilis	*Clostridium spp.*
Bacteroides spp.	*Peptococcus niger*
Capnocytophaga spp.	*Peptostreptococcus magnus*
Eikenella corrodens	*Peptostreptococcus micros*
Fusobacterium nucleatum	*Peptostreptococcus spp.*
Fusobacterium spp.	**Грамотрицательные анаэробы**
Porphyromonas spp.	*Bacteroides fragilis*
Prevotella spp.	*Bacteroides spp.*
Бактерии, для которых вероятна приобретенная резистентность к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой	*Capnocytophaga spp.*
	Eikenella corrodens
	Fusobacterium nucleatum
Грамотрицательные аэробы	*Fusobacterium spp.*
Escherichia coli[1]	*Porphyromonas spp.*
Klebsiella oxytoca	*Prevotella spp.*
Klebsiella pneumoniae[1]	**Бактерии, для которых вероятна приобретенная резистентность к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой**
Klebsiella spp.	
Proteus mirabilis	**Грамотрицательные аэробы**
Proteus vulgaris	*Escherichia coli*[1]
Proteus spp.	*Klebsiella oxytoca*
Salmonella spp.	*Klebsiella pneumoniae*[1]
Shigella spp.	*Klebsiella spp.*
Грамположительные аэробы	*Proteus mirabilis*
Corynebacterium spp.	*Proteus vulgaris*
Enterococcus faecium	*Proteus spp.*
Бактерии, обладающие природной устойчивостью к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой	*Salmonella spp.*
	Shigella spp.
	Грамположительные аэробы
Грамотрицательные аэробы	*Corynebacterium spp.*
Acinetobacter spp.	*Enterococcus faecium*
Citrobacter freundii	

Старая редакция	Новая редакция
Enterobacter spp. *Hafnia alvei* *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia spp.* *Pseudomonas spp.* *Serratia spp.* *Stenotrophomonas maltophilia* *Yersinia enterocolitica* **Прочие** *Chlamydia pneumoniae* *Chlamydia psittaci* *Chlamydia spp.* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma spp.* [1] — для данных видов микроорганизмов клиническая эффективность комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой была продемонстрирована в клинических исследованиях. [2] — штаммы этих видов бактерий не продуцируют бета-лактамазы. Чувствительность при монотерапии амоксициллином позволяет предполагать аналогичную чувствительность к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой. *Резистентность* *Перекрестная резистентность* Амоксициллин непосредственно демонстрирует перекрестную резистентность с другими бета-лактамными антибиотиками, а также комбинацией бета-	**Бактерии, обладающие природной устойчивостью к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой** **Грамотрицательные аэробы** *Acinetobacter spp.* *Citrobacter freundii* *Enterobacter spp.* *Hafnia alvei* *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia spp.* *Pseudomonas spp.* *Serratia spp.* *Stenotrophomonas maltophilia* *Yersinia enterocolitica* **Прочие** *Chlamydia pneumoniae* *Chlamydia psittaci* *Chlamydia spp.* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma spp.* [1] — для данных видов микроорганизмов клиническая эффективность комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой была продемонстрирована в клинических исследованиях. [2] — штаммы этих видов бактерий не продуцируют бета-лактамазы. Чувствительность при монотерапии амоксициллином позволяет предполагать аналогичную чувствительность к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой.

Старая редакция	Новая редакция
лактамных антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз и цефалоспоринами. *Механизмы резистентности* Клавулановая кислота защищает амоксициллин от разрушающего действия бета-лактамаз. Замедленное высвобождение действующих веществ препарата Аугментин® СР повышает эффективность амоксициллина в отношении микроорганизмов, резистентность которых обусловлена модификацией пенициллин-связывающих белков. **Фармакокинетика** *Всасывание* Оба действующие вещества препарата Аугментин® СР, амоксициллин и клавулановая кислота, хорошо растворяются в водных растворах с физиологическим значением pH, быстро и полностью абсорбируются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после перорального приема. Всасывание действующих веществ оптимально в случае приема препарата в начале приема пищи.	*Резистентность* *Перекрестная резистентность* Амоксициллин непосредственно демонстрирует перекрестную резистентность с другими бета-лактамными антибиотиками, а также **с** комбинаци**ями** бета-лактамных антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз и цефалоспоринами. *Механизмы резистентности* Клавулановая кислота защищает амоксициллин от разрушающего действия бета-лактамаз. Замедленное высвобождение действующих веществ препарата Аугментин® СР повышает эффективность амоксициллина в отношении микроорганизмов, резистентность которых обусловлена модификацией пенициллин-связывающих белков. **Фармакокинетика** *Всасывание* Оба действующие вещества препарата Аугментин® СР, амоксициллин и клавулановая кислота, хорошо растворяются в водных растворах с физиологическим значением pH, быстро и полностью абсорбируются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после перорального приема. Всасывание действующих веществ оптимально в случае приема препарата в начале приема пищи.

Среднее значение фармакокинетических параметров

Препарат	Доза (мг)	T> МПК[1]ч (%)	C_{max} (мг/л)	T_{max} (ч)	AUC (мкг×ч/мл)	$T_{1/2}$ (ч)
Амоксициллин						
Аугментин® СР 1000 мг + 62,5 мг × 2	2000	5,9 (49,4)	17,00	1,50	71,60	1,27
Клавулановая кислота						
Аугментин® СР 1000 мг + 62,5 мг × 2	125	ND	2,05	1,03	5,29	1,03

Ниже приведены фармакокинетические параметры амоксициллина и клавулановой кислоты после приема двух таблеток

Старая редакция	Новая редакция
препарата Аугментин® СР здоровыми добровольцами в начале приема пищи. T > МПК[1] ч (%) — время (в процентах от временного интервала между дозами), в течение которого концентрация препарата в крови выше минимальной подавляющей концентрации для конкретного возбудителя. C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови. T_{max} — время достижения максимальной концентрации в плазме крови. AUC — площадь под кривой «концентрация – время». $T_{1/2}$ — период полувыведения. ND — не определено. [1] — для бактерий с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) 4 мг/л. Препарат Аугментин® СР имеет уникальный фармакологический профиль, показатель T > МПК, характерный для данного препарата, не достигается при приеме таблеток с немедленным высвобождением действующих веществ, содержащих комбинацию амоксициллина и клавулановой кислоты. *Распределение* Как и при внутривенном введении комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты, терапевтические концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты создаются в различных тканях и интерстициальной	Ниже приведены фармакокинетические параметры амоксициллина и клавулановой кислоты после приема двух таблеток препарата Аугментин® СР здоровыми добровольцами в начале приема пищи. **Среднее значение фармакокинетических параметров** **Препарат** / **Доза (мг)** / **T> МПК[1] ч (%)** / **C_{max} (мг/л)** / **T_{max} (ч)** / **AUC (мкг×ч/мл)** / **$T_{1/2}$ (ч)** *Амоксициллин* Аугментин® СР 1000 мг + 62,5 мг × 2 / 2000 / 5,9 (49,4) / 17,00 / 1,50 / 71,60 / 1,27 *Клавулановая кислота* Аугментин® СР 1000 мг + 62,5 мг × 2 / 125 / ND / 2,05 / 1,03 / 5,29 / 1,03 T > МПК[1] ч (%) — время (в процентах от временного интервала между дозами), в течение которого концентрация препарата в крови выше минимальной подавляющей концентрации для конкретного возбудителя. C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови. T_{max} — время достижения максимальной концентрации в плазме крови. AUC — площадь под кривой «концентрация – время». $T_{1/2}$ — период полувыведения. ND — не определено. [1] — для бактерий с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) 4 мг/л. Препарат Аугментин® СР имеет уникальный фармакологический профиль, показатель T > МПК, характерный для данного препарата, не достигается при

Старая редакция	Новая редакция
жидкости (в желчном пузыре, тканях брюшной полости, коже, жировой и мышечной тканях, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи, гнойном отделяемом). Амоксициллин и клавулановая кислота обладают слабой степенью связывания с белками плазмы крови. Проведенные исследования показали, что с белками плазмы крови связывается около 25 % общего количества клавулановой кислоты и 18 % амоксициллина в плазме крови. В исследованиях на животных не было обнаружено кумуляции компонентов препарата Аугментин® СР в каком-либо органе. Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке обнаружены также следовые количества клавулановой кислоты. За исключением возможности развития диареи и кандидоза слизистых оболочек полости рта, неизвестно никаких других негативных влияний амоксициллина и клавулановой кислоты на здоровье детей, вскармливаемых грудным молоком. Исследования репродуктивной функции на животных при приеме препарата Аугментин® СР показали, что амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер. Однако не было выявлено негативного влияния на плод.	приеме таблеток с немедленным высвобождением действующих веществ, содержащих комбинацию амоксициллина и клавулановой кислоты. *Распределение* Как и при внутривенном введении комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты, терапевтические концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты создаются в различных тканях и интерстициальной жидкости (в желчном пузыре, тканях брюшной полости, коже, жировой и мышечной тканях, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи, гнойном отделяемом). Амоксициллин и клавулановая кислота обладают слабой степенью связывания с белками плазмы крови. Проведенные исследования показали, что с белками плазмы крови связывается около 25 % общего количества клавулановой кислоты и 18 % амоксициллина в плазме крови. В исследованиях на животных не было обнаружено кумуляции компонентов препарата Аугментин® СР в каком-либо органе. Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке обнаружены также следовые количества клавулановой кислоты. За исключением возможности развития **сенсибилизации,** диареи и

Старая редакция	Новая редакция
Метаболизм 10–25 % от начальной дозы амоксициллина выводится почками в виде неактивного метаболита (пенициллоевой кислоты). Клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму до 2,5-дигидро-4-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты и 1-амино-4-гидрокси-бутан-2-она и выводится почками, через ЖКТ, а также с выдыхаемым воздухом в виде диоксида углерода. *Выведение* Как и другие пенициллины, амоксициллин выводится в основном почками, тогда как клавулановая кислота выводится как почечного, так и внепочечного механизмов. Исследования показали, что, в среднем, примерно 60–70 % амоксициллина и около 40–65 % клавулановой кислоты выводится почками в неизменном виде. Одновременный прием пробенецида замедляет выведение амоксициллина, но не замедляет выведение клавулановой кислоты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).	кандидоза слизистых оболочек полости рта, неизвестно никаких других негативных влияний амоксициллина и клавулановой кислоты на здоровье детей, вскармливаемых грудным молоком. Исследования репродуктивной функции на животных при приеме препарата Аугментин® СР показали, что амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер. Однако не было выявлено негативного влияния на плод. *Метаболизм* 10–25 % от начальной дозы амоксициллина выводится почками в виде неактивного метаболита (пенициллоевой кислоты). Клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму до 2,5-дигидро-4-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты и 1-амино-4-гидрокси-бутан-2-она и выводится почками, через ЖКТ, а также с выдыхаемым воздухом в виде диоксида углерода. *Выведение* Как и другие пенициллины, амоксициллин выводится в основном почками, тогда как клавулановая кислота выводится **посредством** как почечного, так и внепочечного механизмов. Исследования показали, что, в среднем, примерно 60–70 % амоксициллина и около 40–65 % клавулановой кислоты выводится

Старая редакция	Новая редакция
	почками в неизменённом виде. Одновременный прием пробенецида замедляет выведение амоксициллина, но не замедляет выведение клавулановой кислоты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ Препарат Аугментин® СР показан для лечения бактериальных инфекций следующих локализаций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой микроорганизмами: • Инфекции дыхательных путей, например внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита, острый бактериальный синусит, обычно вызываемый *Streptococcus pneumoniae* (в том числе устойчивыми к пенициллину штаммами), *Haemophilus influenzae*, Moraxella catarrhalis** и *Streptococcus pyogenes*. • Профилактика местных инфекций после хирургического вмешательства в стоматологии. * — некоторые штаммы этих бактерий продуцируют бета-лактамазы, что делает их нечувствительными к монотерапии амоксициллином. Инфекции, вызванные чувствительными к амоксициллину микроорганизмами, можно лечить препаратом Аугментин® СР,	**ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ** Препарат Аугментин® СР показан для лечения бактериальных инфекций следующих локализаций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой микроорганизмами. • Инфекции дыхательных путей, например внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита, острый бактериальный синусит, обычно вызываемые *Streptococcus pneumoniae* (в том числе устойчивыми к пенициллину штаммами), *Haemophilus influenzae*, Moraxella catarrhalis** и *Streptococcus pyogenes*. • Профилактика местных инфекций после хирургического вмешательства в стоматологии. * — некоторые штаммы этих бактерий продуцируют бета-лактамазы, что делает их нечувствительными к монотерапии амоксициллином **(см. раздел «Фармакологические свойства»)**. Инфекции, вызванные чувствительными к амоксициллину микроорганизмами, можно

Старая редакция	Новая редакция
поскольку амоксициллин является одним из его действующих веществ. Препарат Аугментин® СР также показан для лечения смешанных инфекций, обусловленных микроорганизмами, чувствительными к амоксициллину, а также микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазу, чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой. Препарат Аугментин® СР продемонстрировал эффективность в отношении штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к пенициллину (штаммы с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) ≥ 2 мг/л). Препараты, содержащие комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой, необходимо использовать согласно российским руководствам по антибиотикотерапии и региональным данным по чувствительности возбудителей к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой. Чувствительность бактерий к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой варьирует в зависимости от региона и с течением времени. Там, где это возможно, должны быть приняты во внимание локальные данные по чувствительности. В случае необходимости следует проводить сбор микробиологических образцов и анализ на бактериологическую чувствительность.	лечить препаратом Аугментин® СР, поскольку амоксициллин является одним из его действующих веществ. Препарат Аугментин® СР также показан для лечения смешанных инфекций, обусловленных микроорганизмами, чувствительными к амоксициллину, а также микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазу, чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой. Чувствительность бактерий к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой варьируется в зависимости от региона и с течением времени. Там, где это возможно, должны быть приняты во внимание локальные данные по чувствительности. В случае необходимости следует проводить сбор микробиологических образцов и анализ на бактериологическую чувствительность.

Старая редакция	Новая редакция
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ • Повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, другим компонентам препарата, бета-лактамным антибиотикам (например, пенициллины, цефалоспорины) в анамнезе; • предшествующие эпизоды желтухи или нарушение функции печени при применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в анамнезе.	**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ** • Повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте, другим компонентам препарата, бета-лактамным антибиотикам (например, пенициллины, цефалоспорины) в анамнезе; • предшествующие эпизоды желтухи или нарушение функции печени при применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой в анамнезе; • **детский возраст до 16 лет;** • **нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);** • **гемодиализ.**
ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ **Беременность** В исследованиях репродуктивной функции у животных пероральное и парентеральное введение препарата Аугментин® СР не вызывало тератогенных эффектов. В единичном исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическая терапия препаратом может быть связана с повышением риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Как и все лекарственные препараты, Аугментин® СР не рекомендуется применять во время беременности, за исключением тех случаев,	**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** **Беременность** В исследованиях репродуктивной функции у животных пероральное и парентеральное введение **комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой** не вызывало тератогенных эффектов. В единичном исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическая терапия препаратом может быть связана с повышением риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. Как и все лекарственные препараты, Аугментин® СР не рекомендуется применять во время

Старая редакция	Новая редакция
когда ожидаемая польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода. **Лактация** Препарат Аугментин® СР можно применять во время грудного вскармливания. За исключением возможности развития диареи или кандидоза слизистых оболочек полости рта, связанных с проникновением в грудное молоко следовых количеств действующих веществ этого препарата, никаких других неблагоприятных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не наблюдалось. В случае возникновения неблагоприятных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, необходимо прекратить грудное вскармливание.	беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода. **Период грудного вскармливания** Препарат Аугментин® СР можно применять во время грудного вскармливания. За исключением возможности развития **сенсибилизации,** диареи или кандидоза слизистых оболочек полости рта, связанных с проникновением в грудное молоко следовых количеств действующих веществ этого препарата, никаких других неблагоприятных эффектов у **детей**, находящихся на грудном вскармливании, не наблюдалось. В случае возникновения неблагоприятных эффектов у **детей**, находящихся на грудном вскармливании, необходимо **его** прекратить.
ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и	**ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ** Нежелательные **реакции**, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и

Старая редакция	Новая редакция
пострегистрационного наблюдения. **Частота встречаемости нежелательных <u>явлений</u>** *Инфекционные и паразитарные заболевания* Часто: генитальный монилиаз, кожно-слизистый кандидоз. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* Редко: обратимая лейкопения (включая нейтропению) и тромбоцитопения. Очень редко: обратим<u>ые</u> агранулоцитоз и гемолитическая анемия, <u>увеличение</u> времени кровотечения и протромбинового времени. *Нарушения со стороны иммунной системы* Очень редко: ангионевротический отек, анафилактические реакции, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит. *Нарушения со стороны нервной системы* Нечасто: головокружение, головная боль. Очень редко: обратим<u>ые</u> гиперактивность, судороги. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* Очень диарея.	пострегистрационного наблюдения. **Частота встречаемости нежелательных реакций** *Инфекционные и паразитарные заболевания* Часто: генитальный монилиаз, кожно-слизистый кандидоз. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* Редко: обратимая лейкопения (включая нейтропению) и тромбоцитопения. Очень редко: обратим**ый** агранулоцитоз и гемолитическая анемия, **удлинение** времени кровотечения и протромбинового времени. *Нарушения со стороны иммунной системы* Очень редко: ангионевротический отек, анафилактические реакции, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит. *Нарушения со стороны нервной системы* Нечасто: головокружение, головная боль, **слабость**. Очень редко: обратим**ая** гиперактивность, судороги. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* Очень диарея.

Старая редакция	Новая редакция
часто:	часто:
Часто: тошнота, абдоминальные боли.	Часто: тошнота, абдоминальные боли.
Нечасто: рвота, расстройства пищеварения.	Нечасто: рвота, расстройства пищеварения.
Очень редко: колиты, индуцированные приемом антибиотиков (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит), черный «волосатый» язык.	Очень редко: **антибиотико-ассоциированный** колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит — **см. раздел «Особые указания»**), черный «волосатый» язык.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*
Нечасто: умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы (АСТ и/или АЛТ). Данное явление наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамными антибиотиками, однако клиническая значимость его неизвестна.	Нечасто: умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы (АСТ и/или АЛТ). Данная **реакция** наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамными антибиотиками, однако клиническая значимость ее неизвестна.
Очень редко: гепатит и холестатическая желтуха. Данное явление наблюдается у пациентов, получающих терапию антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспоринами.	Очень редко: гепатит и холестатическая желтуха. Данная **реакция** наблюдается у пациентов, получающих терапию антибиотиками пенициллинового ряда и цефалоспоринами.
Нежелательные явления со стороны	Нежелательные **реакции** со стороны

Старая редакция	Новая редакция
печени наблюдались, главным образом, у мужчин и пациентов пожилого возраста и могут быть связаны с длительной терапией. Перечисленные признаки и симптомы обычно встречаются в процессе или сразу по окончании терапии, однако в отдельных случаях могут не проявляться в течение нескольких недель по завершении терапии. Нежелательные явления, как правило, обратимы. Нежелательные явления со стороны печени могут быть тяжелыми, в исключительно редких случаях были сообщения о летальных исходах. Почти во всех случаях это были пациенты с серьезной сопутствующей патологией или пациенты, получающие одновременно потенциально гепатотоксичные препараты. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* Нечасто: сыпь, зуд, крапивница. Редко: мультиморфная эритема. Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез. В случае возникновения любых аллергических реакций лечение препаратом Аугментин® СР необходимо	печени наблюдались, главным образом, у мужчин и пациентов пожилого возраста и могут быть связаны с длительной терапией. Перечисленные признаки и симптомы обычно встречаются в процессе или сразу по окончании терапии, однако в отдельных случаях могут не проявляться в течение нескольких недель по завершении терапии. Нежелательные **реакции**, как правило, обратимы. Нежелательные **реакций** со стороны печени могут быть тяжелыми, в исключительно редких случаях были сообщения о летальных исходах. Почти во всех случаях это были пациенты с серьезной сопутствующей патологией или пациенты, получающие одновременно потенциально гепатотоксичные препараты. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* Нечасто: сыпь, зуд, крапивница. Редко: мультиморфная эритема. Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* Очень редко: интерстициальный нефрит, кристаллурия **(см. раздел**

Старая редакция	Новая редакция
прекратить. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* Очень интерстициальный нефрит, редко: кристаллурия.	**«Передозировка»).**
ПЕРЕДОЗИРОВКА **Симптомы** Могут наблюдаться симптомы со стороны ЖКТ и нарушения водно-электролитного баланса. Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводившая к развитию почечной недостаточности (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»). **Лечение** Симптомы со стороны ЖКТ — симптоматическая терапия, уделяя особое внимание нормализации водно-электролитного баланса. Амоксициллин и клавулановая кислота могут быть удалены из кровотока путем гемодиализа.	**ПЕРЕДОЗИРОВКА** **Симптомы** Могут наблюдаться симптомы со стороны ЖКТ и нарушения водно-электролитного баланса. Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводившая к развитию почечной недостаточности (см. раздел «Особые указания»). **У пациентов с нарушениями функции почек, а также у тех, кто получает высокие дозы препарата, могут наблюдаться судороги.** **Лечение** Симптомы со стороны ЖКТ — симптоматическая терапия, уделяя особое внимание нормализации водно-электролитного баланса. Амоксициллин и клавулановая кислота могут быть удалены из кровотока путем гемодиализа.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ Одновременное применение препарата Аугментин® СР и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает канальцевую секрецию амоксициллина, и поэтому одновременное применение препарата Аугментин® СР и пробенецида	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ** Одновременное применение препарата Аугментин® СР и пробенецида не рекомендовано. Пробенецид снижает канальцевую секрецию амоксициллина, и поэтому одновременное применение препарата Аугментин® СР и пробенецида

Старая редакция	Новая редакция
может приводить к повышению и персистенции в крови концентрации амоксициллина, но не клавулановой кислоты. Одновременное использование аллопуринола и амоксициллина может повышать риск возникновения кожных аллергических реакций. В настоящее время в литературе нет данных об одновременном применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой и аллопуринола. Пенициллины способны замедлять выведение из организма метотрексата за счет ингибирования его канальцевой секреции, поэтому одновременное применение препарата Аугментин® СР и метотрексата может увеличить токсичность метотрексата. Как и другие антибактериальные препараты, препарат Аугментин® СР может оказывать влияние на кишечную микрофлору, приводя к снижению всасывания эстрогенов из ЖКТ и снижению эффективности комбинированных пероральных контрацептивов. В литературе описываются редкие случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости одновременного назначения препарата Аугментин® СР с антикоагулянтами	может приводить к повышению и персистенции в крови концентрации амоксициллина, но не клавулановой кислоты. Одновременное использование аллопуринола и амоксициллина может повышать риск возникновения кожных аллергических реакций. В настоящее время в литературе нет данных об одновременном применении комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой и аллопуринола. Пенициллины способны замедлять выведение из организма метотрексата за счет ингибирования его канальцевой секреции, поэтому одновременное применение препарата Аугментин® СР и метотрексата может увеличить токсичность метотрексата. Как и другие антибактериальные препараты, препарат Аугментин® СР может оказывать влияние на кишечную микрофлору, приводя к снижению всасывания эстрогенов из ЖКТ и снижению эффективности комбинированных пероральных контрацептивов. В литературе описываются редкие случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости одновременного назначения препарата

Старая редакция	Новая редакция
протромбиновое время или МНО должны тщательно мониторироваться при назначении или отмене препарата Аугментин® СР, может потребоваться коррекция дозы антикоагулянтов для приема внутрь.	Аугментин® СР с антикоагулянтами протромбиновое время или МНО должны тщательно мониторироваться при назначении или отмене препарата Аугментин® СР, может потребоваться коррекция дозы антикоагулянтов для приема внутрь. **У пациентов, получавших микофенолата мофетил, после начала применения комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой, наблюдалось снижение концентрации активного метаболита — микофеноловой кислоты, до приема очередной дозы препарата приблизительно на 50%. Изменения данной концентрации не могут точно отражать общие изменения экспозиции микофеноловой кислоты.**
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ Перед началом лечения препаратом Аугментин® СР необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины. Описаны серьезные, а иногда летальные реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции) на пенициллины. Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов,	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** Перед началом лечения препаратом Аугментин® СР необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины. Описаны серьезные, а иногда летальные реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции) на пенициллины. Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов,

Старая редакция	Новая редакция
имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллины. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение препаратом Аугментин® СР и начать соответствующую альтернативную терапию. При серьезных анафилактических реакциях следует незамедлительно ввести пациенту эпинефрин. Могут потребоваться также оксигенотерапия, внутривенное введение глюкокортикостероидов и обеспечение проходимости дыхательных путей, включающее интубацию. В случае подозрения на инфекционный мононуклеоз препарат Аугментин® СР не следует применять, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызывать кореподобную кожную сыпь, что затрудняет диагностику заболевания. Длительное лечение препаратом Аугментин® СР иногда приводит к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов. С целью снижения риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ следует принимать препарат во начале приема пищи. У пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой совместно с непрямыми (пероральными) антикоагулянтами, в редких случаях сообщалось об увеличении протромбинового времени (повышении	имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллины. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение препаратом Аугментин® СР и начать соответствующую альтернативную терапию. При серьезных анафилактических реакциях следует незамедлительно ввести пациенту эпинефрин. Могут потребоваться также оксигенотерапия, внутривенное введение глюкокортикостероидов и обеспечение проходимости дыхательных путей, включающее интубацию. **В случае возникновения любых аллергических реакций лечение препаратом Аугментин® СР необходимо прекратить.** В случае подозрения на инфекционный мононуклеоз препарат Аугментин® СР не следует применять, поскольку у пациентов с этим заболеванием амоксициллин может вызывать кореподобную кожную сыпь, что затрудняет диагностику заболевания. Длительное лечение препаратом Аугментин® СР иногда приводит к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов. У пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой совместно с непрямыми (пероральными) антикоагулянтами, в редких случаях сообщалось об увеличении

Старая редакция	Новая редакция
МНО). При совместном назначении непрямых (пероральных) антикоагулянтов с комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой необходим мониторинг соответствующих показателей. Для поддержания необходимого эффекта пероральных антикоагулянтов может потребоваться корректировка их дозы. Не требуется корректировки дозы препарата Аугментин® СР для пациентов с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин. Не рекомендуется назначение препарата пациентам с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин. У пациентов со сниженным диурезом в очень редких случаях сообщалось о развитии кристаллурии, преимущественно при парентеральном применении препарата. Во время приема высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для уменьшения вероятности образования кристаллов амоксициллина (см. также «Передозировка»). Прием препарата Аугментин® СР внутрь приводит к высокому содержанию амоксициллина в моче, что может приводить к ложноположительным результатам при определении глюкозы в моче (например, проба Бенедикта, проба Фелинга). В этом случае рекомендуется применять глюкозоксидантный метод	протромбинового времени (повышении МНО). При совместном назначении непрямых (пероральных) антикоагулянтов с комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой необходим мониторинг соответствующих показателей. Для поддержания необходимого эффекта пероральных антикоагулянтов может потребоваться коррек**ция** их дозы. Не требуется коррек**ции** дозы препарата Аугментин® СР для пациентов с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин. **Противопоказано** назначение препарата пациентам с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин. У пациентов со сниженным диурезом в очень редких случаях сообщалось о развитии кристаллурии, преимущественно при парентеральном применении препарата. Во время приема высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для уменьшения вероятности образования кристаллов амоксициллина (см. также **раздел** «Передозировка»). **Описаны случаи возникновения псевдомембранозного колита при приеме антибиотиков, степень тяжести которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Поэтому важно учитывать возможность**

Старая редакция	Новая редакция
определения концентрации глюкозы в моче. **Злоупотребление и лекарственная зависимость** Не наблюдалось лекарственной зависимости, привыкания и реакций эйфории, связанных с употреблением препарата Аугментин® СР.	**развития псевдомембранозного колита у пациентов с диареей во время или после применения антибиотиков. Если диарея длительная или имеет выраженный характер или пациент испытывает спазмы в животе, лечение должно быть немедленно прекращено и пациент должен быть обследован.** **Во время длительной терапии препаратом Аугментин® СР рекомендуется периодически оценивать функцию почек, печени и кроветворения.** Прием препарата Аугментин® СР внутрь приводит к высокому содержанию амоксициллина в моче, что может приводить к ложноположительным результатам при определении глюкозы в моче (например, проба Бенедикта, проба Фелинга). В этом случае рекомендуется применять глюкозоксидантный метод определения концентрации глюкозы в моче. **Клавулановая кислота может вызвать неспецифическое связывание иммуноглобулина класса G и альбумина с мембранами эритроцитов, что приводит к ложноположительным результатам пробы Кумбса.** **Злоупотребление и лекарственная зависимость** Не наблюдалось лекарственной зависимости, привыкания и реакций

Старая редакция	Новая редакция
	эйфории, связанных с употреблением препарата Аугментин® СР.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Забудская Н.Н.