

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НД РБ
3015Б-2022

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амоксициллин Фармлэнд, 125 мг/5 мл и 250 мг/5 мл, порошок для приготовления 60 мл суспензии для приёма внутрь

Международное непатентованное название: амоксициллин (amoxicillin)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

5 мл суспензии для приёма внутрь содержит 125 мг или 250 мг амоксициллина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь.

Порошок белого или желтовато-белого цвета.

Готовая суспензия белого или желтовато-белого цвета с характерным запахом фруктового ароматизатора.



4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Амоксициллин Фармлэнд может быть использован у детей и взрослых для лечения инфекций:

- острый бактериальный синусит;
- острый средний отит;
- острый стрептококковый тонзиллит и фарингит;
- обострение хронического бронхита;
- внебольничная пневмония;
- острый цистит;
- асимптоматическая бактериурия у беременных;
- острый пиелонефрит;
- брюшной тиф и паратиф;
- околозубной абсцесс с распространяющимся целлюлитом;
- инфекции протезированных суставов;
- эрадикация *Helicobacter pylori*;
- болезнь Лайма.

Также Амоксициллин Фармлэнд может использоваться для профилактики эндокардита.

Следует учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

При назначении определенной дозы амоксициллина для лечения конкретной инфекции следует принимать во внимание:

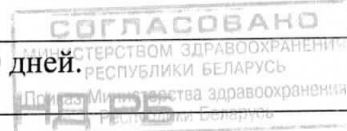
- вид предполагаемого возбудителя и характерный для данного возбудителя профиль чувствительности/устойчивости к антибактериальным средствам (см. подраздел 4.4);
- тяжесть и локализацию инфекционного процесса;
- возраст, массу тела, состояние функции почек пациента.

Длительность курса лечения следует определять, исходя из типа инфекции, индивидуальной реакции пациента на прием лекарственного препарата. В целом, длительность курса должна быть как можно короче. Некоторые инфекции требуют проведения продолжительной терапии амоксициллином (см. подраздел 4.4 относительного пролонгированного лечения).
Каждые 5 мл суспензии содержат 125 мг (для дозировки 125 мг/ 5мл) или 250 мг (для дозировки 250 мг / 5 мл) амоксициллина.

Взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг

Показание к применению*	Доза*
Острый бактериальный синусит	250-500 мг каждые 8 ч или 750-1000 мг каждые 12 ч.
Асимптоматическая бактериурия у беременных	При тяжелых инфекциях - 750-1000 мг каждые 8 ч.
Острый пиелонефрит	При остром цистите может быть использована следующая схема лечения: по 3 г амоксициллина 2 раза в сутки, курс лечения - 1 день.
Околозубной абсцесс с распространяющимся целлюлитом	
Острый цистит	
Острый средний отит	500 мг каждые 8 ч, 750-1000 мг каждые 12 ч.
Острый стрептококковый тонзиллит и фарингит	При тяжелых инфекциях - 750-1000 мг каждые 8 ч в течение 10 дней.
Обострение хронического бронхита	
Внебольничная пневмония	500-1000 мг каждые 8 ч.
Брюшной тиф и паратиф	500-2000 мг каждые 8 ч.
Инфекции протезированных суставов	500-1000 мг каждые 8 ч.
Профилактика эндокардита	Однократную дозу 2 г следует назначить за 30-60 минут перед процедурой.
Эрадикация <i>Helicobacter pylori</i>	750-1000 мг 2 раза в сутки в комбинации с ингибитором протонной помпы (например, омепразол, лансопразол) и еще одним антибактериальным лекарственным средством (например, кларитромицин, метронидазол); курс лечения - 7 дней.
Болезнь Лайма (см. подраздел 4.4)	Ранняя стадия: 500-1000 мг каждые 8 ч; суточная доза может быть увеличена до 4 г (максимальная суточная доза), ее следует разделить на несколько приемов; курс лечения - 14 дней (10-21 день). Поздняя стадия (системные нарушения): 500-2000 мг каждые 8 ч; суточная доза может быть увеличена до 6 г (максимальная суточная доза), ее следует разделить на несколько приемов;

	курс лечения - 10-30 дней.
--	----------------------------



*Следует учитывать официальные рекомендации по лечению

30.15.6-2022

Дети с массой тела <40 кг

Показание к применению*	Доза*
Острый бактериальный синусит	20-90 мг/кг/сутки; суточную дозу следует разделить на несколько приемов**.
Острый средний отит	
Внебольничная пневмония	
Острый цистит	
Острый пиелонефрит	
Околозубной абсцесс с распространяющимся целлюлитом	
Острый стрептококковый тонзиллит и фарингит	40-90 мг/кг/сутки; суточную дозу следует разделить на несколько приемов**.
Брюшной тиф и паратиф	100 мг/кг/сутки; суточную дозу следует разделить на 3 приема.
Профилактика эндокардита	Однократную дозу из расчета 50 мг/кг массы тела следует принять за 30-60 минут до процедуры.
Болезнь Лайма (см. подраздел 4.4)	Ранняя стадия: 25-50 мг/кг/сутки; суточную дозу следует разделить на 3 приема; курс лечения - 10-21 день. Поздняя стадия (системные нарушения): 100 мг/кг/сутки; суточную дозу следует разделить на 3 приема; курс лечения - 10-30 дней.

*Следует учитывать официальные рекомендации по лечению для каждого показания.

**Рекомендуется прием 2 раза в сутки только для доз, приближающихся к верхней границе указанного диапазона.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Коррекция режима дозирования не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	Взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг	Дети с массой тела < 40 кг*
Более 30	Коррекция не требуется.	Коррекция не требуется.
10-30	Максимально 500 мг 2 раза в сутки.	15 мг/кг 2 раза в сутки (максимально 500 мг 2 раза в сутки).
Менее 10	Максимально 500 мг в сутки.	15 мг/кг 1 раз в сутки (максимально 500 мг).

*В большинстве случаев предпочтение следует отдавать амоксициллину в лекарственной форме для парентерального применения.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

При гемодиализе амоксициллин может удаляться из циркулирующей крови

	Гемодиализ
--	------------

Взрослые и дети с массой тела ≥ 40 кг	500 мг каждые 24 часа До гемодиализа следует назначить одну дополнительную дозу 500 мг. Чтобы восстановить концентрацию лекарственного средства в крови, еще одну дозу 500 мг следует назначить после гемодиализа.
Дети с массой тела < 40 кг	15 мг/кг/сутки; данная доза применяется 1 раз в сутки (максимально 500 мг). До гемодиализа следует назначить одну дополнительную дозу 15 мг/кг. Чтобы восстановить концентрацию лекарственного средства в крови, еще одну дозу 15 мг/кг следует назначить после гемодиализа.

Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе

Максимальная суточная доза амоксициллина составляет 500 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

При наличии указанной патологии режим дозирования следует подбирать с осторожностью и производить регулярный контроль за состоянием функции печени в процессе лечения (см. подразделы 4.4 и 4.8).

Способ применения

Амоксициллин Фармлэнд предназначен для приема внутрь. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание амоксициллина. Поэтому лекарственное средство можно принимать независимо от приема пищи.

Лечение может быть начато с использованием амоксициллина для парентерального (внутривенного) введения (в рекомендованных для данного пути введения дозах) и продолжено с использованием лекарственного средства Амоксициллин Фармлэнд в форме суспензии для внутреннего применения.

Детям можно также назначать амоксициллин в других формах выпуска, подходящих для детей.

У детей младше 6 месяцев рекомендуется использовать амоксициллин в форме суспензии.

Амоксициллин Фармлэнд выпускается в форме порошка. Приготовление суспензии описано в подразделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к вспомогательным веществам, указанным в разделе 6.1;
- Известная повышенная индивидуальная чувствительность к любому антибиотику из пенициллинового ряда.
- Тяжелая реакция гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) в анамнезе, возникновение которой связано с приемом любого другого антибиотика бета-лактамной группы (например, цефалоспоринов, карбапенемов или монобактамов).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

До начала лечения амоксициллином обязательно необходимо выяснить, имелись ли ранее у пациента реакции гиперчувствительности, возникновение которых было связано с приемом какого-либо антибиотика из группы пенициллинов, цефалоспоринов или другого бета-лактама (см. подразделы 4.3 и 4.8).

Были получены сообщения о развитии серьезных, иногда летальных реакций гиперчувствительности (включая анафилактоидные и тяжелые кожные реакции) у пациентов, получающих терапию пенициллином.

Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса (аллергического острого коронарного синдрома), серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда (см. подраздел 4.8). Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллин, и у лиц с атопией. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение амоксициллином и начать соответствующую альтернативную терапию.

О синдроме лекарственного энтероколита сообщалось главным образом у детей, получавших амоксициллин (см. подраздел 4.8). Это аллергическая реакция с ведущим симптомом повторяющейся рвоты, возникающей через 1-4 часа после приема препарата, при отсутствии кожных аллергических реакций или респираторных симптомов. Дополнительные симптомы могут включать боль в животе, диарею, гипотензию или лейкоцитоз с нейтрофилией. Были тяжелые случаи, включая прогрессирование до шока.

Нечувствительные микроорганизмы

Амоксициллин должен применяться для лечения инфекций только при соблюдении одного из следующих условий:

- возбудитель идентифицирован и установлено, что он чувствителен к амоксициллину;
- предполагаемый возбудитель с очень высокой вероятностью является чувствительным к амоксициллину (см. раздел 5).

Эту информацию особенно важно принимать во внимание, когда решается вопрос о назначении амоксициллина пациентам с инфекцией мочевыводящих путей или с тяжелой инфекцией уха, носа, глотки.

Судороги

Судороги могут возникнуть у пациентов:

- с нарушением функции почек;
- принимающих амоксициллин в высоких дозах;
- с наличием предрасполагающих факторов (например, наличие в анамнезе судорог, леченой эпилепсии или менингеальных нарушений) (см. подраздел 4.8).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек дозу следует подбирать в соответствии со степенью тяжести патологии (см. подраздел 4.2).

Реакции со стороны кожи

Генерализованная эритема с лихорадкой и пустулами, возникшая в начале лечения амоксициллином, может быть симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза (см. подраздел 4.8). Если такая реакция возникла, следует немедленно прекратить прием амоксициллина; в дальнейшем назначение амоксициллина в любом случае противопоказано.

Следует избегать назначения амоксициллина, если подозревается инфекционный мононуклеоз. Прием амоксициллина на фоне инфекционного мононуклеоза может привести к появлению кореподобной сыпи.

Реакция Яриша-Герксгеймера

Реакция Яриша-Герксгеймера отмечена при применении амоксициллина для лечения болезни Лайма (см. подраздел 4.8). Ее появление выступает прямым следствием бактерицидной активности амоксициллина в отношении бактерии, которая является возбудителем болезни Лайма (спирохета *Borrelia burgdorferi*). Пациентов следует предупредить, что такая реакция является распространенным явлением, обычно самостоятельно проходит и считается закономерным последствием антибактериальной терапии болезни Лайма.

Чрезмерное размножение нечувствительных микроорганизмов

Длительный прием амоксициллина иногда может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов. При приеме практически всех антибактериальных лекарственных средств зарегистрированы случаи антибиотик-ассоциированного колита. Его тяжесть может варьировать от легкой до угрожающей жизни (см. подраздел 4.8). Если во время или после лечения любым антибиотиком у пациента возникла диарея, всегда нужно предполагать данный диагноз. В случае подозрения на антибиотик-ассоциированный колит или подтверждения данного диагноза необходимо незамедлительно прекратить прием амоксициллина и начать

соответствующее лечение. В этой ситуации противопоказаны лекарственные средства.

Длительное лечение

При длительном лечении амоксициллином рекомендуется регулярно контролировать функцию систем органов, включая функцию почек, печени, функцию гемопоэза. При приеме амоксициллина отмечались случаи повышения активности печеночных ферментов и изменения клеточного состава крови (см. подраздел 4.8).

Антикоагулянты

В редких случаях сообщалось об удлинении протромбинового времени у пациентов, принимавших амоксициллин. Необходимо проводить надлежащий мониторинг, если пациент совместно с антикоагулянтами принимает амоксициллин. Может потребоваться коррекция дозы перорального антикоагулянта с целью поддержания уровня антикоагуляции на желаемом уровне (см. подразделы 4.5 и 4.8).

Кристаллурия

У пациентов со сниженным диурезом в очень редких случаях сообщалось о развитии кристаллурии (включая острое повреждение почек), 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. У пациентов с мочевыми катетерами следует регулярно проверять проходимость катетера (см. подразделы 4.8 и 4.9).

Влияние на лабораторные исследования

Повышенные концентрации амоксициллина в сыворотке крови и моче могут оказать влияние на результаты определенных лабораторных тестов. Из-за высоких концентраций амоксициллина в моче часто наблюдаются ложноположительные результаты при использовании химических методов диагностики. В процессе лечения амоксициллином при необходимости определения концентрации глюкозы в моче рекомендуется использовать ферментные глюкозооксидазные методы. В присутствии амоксициллина возможно искажение результатов определения концентрации эстриола у беременных женщин.

Вспомогательные компоненты.

Амоксициллин Фармлэнд содержит аспартам, который является источником фенилаланина. Пациентам с фенилкетонурией следует с осторожностью применять данное лекарственное средство и учитывать тот факт, что каждые 5 мл суспензии содержат аспартам в количестве 8 мг и 16 мг для дозировок: 125 мг/5 мл и 250 мг/5 мл, соответственно. Отсутствуют доступные данные доклинических и клинических исследований, которые позволили бы оценить влияние аспартама при применении средств, его содержащих, на детей в возрасте младше 12 недель.

Амоксициллин Фармлэнд содержит натрия бензоат. Каждые 5 мл суспензии содержат натрия бензоат в количестве 4,25 мг и 8,5 мг для дозировок: 125 мг/5 мл и 250 мг/5 мл, соответственно. Увеличение билирубинемии после вытеснения билирубина из соединения с альбумином натрия бензоатом может усилить желтуху новорожденных, которая может перерасти в ядерную желтуху (отложения неконъюгированного билирубина в ткани мозга).

Амоксициллин Фармлэнд содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 5 мл суспензии, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Пробенецид

Не рекомендуется применять амоксициллин одновременно с пробенецидом. Пробенецид снижает секрецию амоксициллина в почечных канальцах. Одновременное применение пробенецида и амоксициллина может приводить к устойчивому и длительному повышению в крови концентрации амоксициллина.

Аллопуринол

Сочетанное применение амоксициллина и аллопуринола может повысить вероятность возникновения аллергических кожных реакций.

Тетрациклины

Тетрациклины и другие бактериостатические средства могут оказывать влияние на бактерицидные эффекты амоксициллина.

Пероральные антикоагулянты

Пероральные антикоагулянты и антибиотики из группы пенициллинов широко используются в клинической практике, при этом признаков взаимодействия между лекарственными средствами не отмечается. Однако в литературе описаны случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, проходивших курсовое лечение амоксициллином на фоне аценокумарола или варфарина. Если сочетанное применение пероральных антикоагулянтов и амоксициллина считается необходимым, следует производить тщательный контроль за величиной протромбинового времени или МНО при увеличении дозы амоксициллина и после прекращения лечения амоксициллином. Более того, может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов (см. подразделы 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Пенициллины могут снижать экскрецию метотрексата, приводя к потенциальному повышению токсичности.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

При исследованиях на животных не выявлено прямых или косвенных негативных эффектов, которые являются проявлениями репродуктивной токсичности. Ограниченные данные о применении амоксициллина в процессе беременности у человека не указывают на повышение риска возникновения врожденных пороков. Амоксициллин может использоваться у беременных женщин только в тех случаях, когда ожидаемая польза от применения лекарственного средства превышает потенциальные риски.

Период грудного вскармливания

Амоксициллин в небольших количествах выделяется в грудное молоко, что создает возможный риск сенсibilизации. Следовательно, у детей, находящихся на грудном вскармливании, могут возникнуть диарея и грибковые поражения слизистых оболочек; поэтому кормление грудью, возможно, придется прекратить. Амоксициллин допускается использовать в процессе грудного вскармливания только после тщательной оценки соотношения польза/риск врачом.

Фертильность

Нет данных о влиянии амоксициллина на фертильность у человека. Репродуктивные исследования на животных не выявили влияния на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальных исследований влияния амоксициллина на способность управлять транспортными средствами или другими движущимися механизмами не проводилось. Однако следует учитывать, что в процессе лечения амоксициллином возможно возникновение нежелательных реакций, которые могут оказать влияние на указанную способность (например, аллергические реакции, головокружение, судороги) (см. подраздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Наиболее часто встречаемые нежелательные реакции: диарея, тошнота и кожная сыпь.

Ниже перечислены нежелательные реакции, полученные в результате клинических исследований и постмаркетингового наблюдения применения препаратов амоксициллина, представленные по системно-органному классам MedDRA.

Следующие категории использовались для указания частоты возникновения нежелательных эффектов:

Очень часто: $\geq 1/10$;

Часто: $\geq 1/100$, но $< 1/10$;

Нечасто: от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$;

Редко: от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$;

Очень редко: $< 1/10000$;

Частота неизвестна: не может быть оценена на основании имеющихся данных.

Указанные нежелательные реакции выявлены при проведении клинических исследований и в процессе постмаркетингового мониторинга.

1	Инфекции и инвазии	
	Очень редко	Кандидоз кожи и слизистых оболочек
2	Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
	Очень редко	Обратимая лейкопения (включая тяжелую нейтропению или агранулоцитоз), обратимая тромбоцитопения и гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени (см. подраздел 4.4).
3	Нарушения со стороны иммунной системы	
	Очень редко	Тяжелые аллергические реакции, включая ангионевротический отек, анафилаксию, сывороточную болезнь и аллергический васкулит (см. подраздел 4.4)
	Частота неизвестна	Реакция Яриша-Герксгеймера (см. подраздел 4.4)
4	Нарушения со стороны нервной системы	
	Очень редко	Гиперкинезия, головокружение, судороги (см. подраздел 4.4)
	Частота неизвестна	Асептический менингит
5	Нарушения со стороны сердца	
	Частота неизвестна	Синдром Коуниса (аллергический коронарный синдром)
6	Желудочно-кишечные нарушения	
	<i>Данные клинических испытаний</i>	
	Часто*	Диарея, тошнота
	Нечасто*	Рвота
	<i>Постмаркетинговые данные</i>	
	Очень редко	Антибиотик-ассоциированный колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит; см. подраздел 4.4), черный ворсинчатый язык**, поверхностное изменение цвета зубов***
	Частота неизвестна	Синдром энтероколита, индуцированного лекарственным препаратом
7	Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
	Очень редко	Гепатит, холестатическая желтуха, умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы
8	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
	<i>Данные клинических испытаний</i>	
	Часто*	Кожная сыпь
	Нечасто*	Крапивница, зуд
	<i>Постмаркетинговые данные</i>	

	Очень редко	Кожные реакции, такие как мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный и эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) (см. подраздел 4.4) и лекарственно-обусловленная эозинофилия с системными симптомами (DRESS-синдром).
	Частота неизвестна	IgA зависимый линейный дерматоз
8	Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
	Очень редко	Интерстициальный нефрит
	Частота неизвестна	Кристаллурия (включая острое повреждение почек) (см. подразделы 4.4 и 4.9)

* Частота данных нежелательных реакций определена, исходя из результатов клинических испытаний, в которые были включены (суммарно) примерно 6000 взрослых и детей, принимавших амоксициллин.

** Регулярная тщательная гигиена полости рта помогает предотвратить изменение цвета языка.

*** Сообщалось о поверхностном изменении цвета зубов у детей. Регулярная тщательная гигиена полости рта помогает предотвратить изменение цвета зубов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях:

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375(17) 242 00 29; факс: +375(17) 242 00 29

Эл почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by.

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке амоксициллина могут наблюдаться явные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), явные нарушения водного и электролитного баланса. Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводящая к почечной недостаточности (см. подраздел 4.4). У пациентов с нарушением функции почек или у тех пациентов, которые принимают амоксициллин в высоких дозах, могут возникнуть судороги (см. подразделы 4.4 и 4.8).

Лечение при передозировке

При нарушении функции желудочно-кишечного тракта показано симптоматическое лечение. Особое внимание следует уделить нормализации водно-электролитного баланса. Амоксициллин можно удалить из сосудистого русла посредством гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Бета-лактамы антибактериальные препараты, пенициллины. Пенициллины широкого спектра действия.

30156-2022

Механизм действия

Амоксициллин – полусинтетический пенициллин (бета-лактамный антибиотик) широкого спектра действия, который ингибирует один или несколько ферментов (часто обозначаются как пенициллин-связывающие белки), участвующих в биосинтезе пептидогликана у бактерий. Пептидогликан является интегральным структурным компонентом бактериальной клеточной стенки. Ингибирование синтеза пептидогликана приводит к ослаблению прочности клеточной стенки, в результате чего обычно происходит лизис и гибель клетки. Таким образом, амоксициллин оказывает бактерицидное действие.

Амоксициллин может разрушаться бета-лактамазами – ферментами, которые продуцируются резистентными к антибиотику бактериями. Поэтому в спектр действия амоксициллина (при применении в режиме монотерапии) не входят микроорганизмы, которые способны продуцировать указанные ферменты.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Время, в течение которого концентрация препарата в крови превышает минимальную ингибирующую концентрацию ($T > \text{МИК}$), считается основным фактором, определяющим эффективность амоксициллина.

Механизм резистентности

Основными механизмами, обеспечивающими резистентность, являются:

- инактивация бактериальными бета-лактамазами;
- изменение структуры пенициллин-связывающих белков, что уменьшает сродство антибиотика к мишени.

Непроницаемость бактерий или эффлюксные механизмы могут обуславливать бактериальную резистентность или способствовать ее развитию, особенно у грам-отрицательных бактерий.

Контрольные значения

В таблице ниже указаны значения МИК для амоксициллина, согласно данным Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST) версии 13.0 от 01.01.2013 (www.eucast.org).

Микроорганизм	Значения МИК (мг/л)	
	Чувствительные $\leq$	Резистентные $>$
Enterobacterales ¹	8	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Примечание ²	Примечание ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4 ⁴	8 ⁴
<i>Streptococcus</i> групп A, B, C и G	Примечание ⁵	Примечание ⁵
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁶	0,5	1,0
Группа зеленающих стрептококков	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i> ⁷	0,001	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Примечание ⁸	Примечание ⁸
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125	0,125
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Значения вне зависимости от вида	2	8

¹Информацию о том, как имплементировать новые значения МИК для аминопенициллинов, необходимо искать на официальном сайте Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности в сети Интернет.

²Большинство *S. aureus* производят пеницилиназы, а некоторые из них устойчивы к метициллину. Любой механизм делает их устойчивыми к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Изоляты, чувствительные к бензилпенициллину и цефокситину, могут быть признаны чувствительными ко всем пенициллинам. Изоляты, устойчивые к бензилпенициллину, но чувствительные к цефокситину, чувствительны к комбинациям с ингибиторами β -лактамаз, изоксазолилпенициллинам

(оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин и флуклоксациллин) и нафциллину. В случае препаратов, вводимых перорально, следует соблюдать осторожность, чтобы добиться достаточного воздействия в очаге инфекции. Изоляты, устойчивые к цефокситину, устойчивы ко всем пенициллинам. Ни один доступный в настоящее время метод не может надежно определить продукцию пенициллиназы у всех видов стафилококков, но резистентность к метициллину можно определить с помощью цефокситина. Чувствительные к ампициллину *S. saprophyticus* являются тесА-негативными и чувствительными к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (без ингибитора бета-лактамазы или с ним).

³ Значение МИК аминопенициллинов актуальны для внутривенного введения. Для перорального приема значения МИК релевантны только для инфекций мочевыводящих путей.

⁴ У *E. faecalis* чувствительность к амоксициллину (с ингибитором бета-лактамазы или без него) ожидаема, в то время как у *E. faecium* резистентность является обычным явлением. Изоляты, устойчивые к ампициллину, могут считаться как устойчивые к амоксициллину (с ингибитором бета-лактамазы или без него). Для *E. faecalis*, устойчивых к ампициллину методом дисковой диффузии, резистентность необходимо подтвердить МИК тестом.

⁵ Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к пенициллинам определяется из данных по чувствительности к бензилпенициллинам (по всем показаниям, исключая менингит).

⁶ Для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам следует использовать диско-диффузионный скрининговый тест с оксациллином 1 мкг или тест МИК с бензилпенициллином. При отрицательном результате скрининга (диаметр оксациллиновой зоны ≥ 20 мм или МИК бензилпенициллина $\leq 0,06$ мг/л) все бета-лактамы препараты, для которых доступны клинические пограничные значения, включая препараты с пометкой «Примечание», могут быть признаны чувствительными без дальнейшего тестирования, за исключением цефаклор, о котором, если сообщается, следует сообщать как о «чувствительном при повышенной экспозиции» (I). Если скрининг положительный (диаметр зоны < 20 мм или МИК бензилпенициллина $> 0,06$ мг/л), см. блок-схему на веб-сайте EUCAST.

⁷ Изоляты, положительные на наличие бета-лактамаз, могут считаться устойчивыми к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину, применяемых без ингибиторов бета-лактамаз. Для обнаружения бета-лактамаз могут применяться тесты с использованием хромогенного цефалоспорина. Для исключения механизмов резистентности к бета-лактамам должен использоваться диско-диффузионный скрининг-тест с бензилпенициллином, 1 единица. При отрицательном результате скрининга (диаметр зоны ≥ 12 мм) все пенициллины, для которых доступны клинические пограничные значения, в том числе с пометкой «Примечание», могут считаться чувствительными без дальнейшего тестирования, за исключением амоксициллина перорально и амоксициллина-клавулановой кислоты перорально, о которых, следует сообщать как о «восприимчивых при повышенном воздействии» (I). Когда результат положительный (диаметр зоны < 12 мм), см. блок-схему на веб-сайте EUCAST.

⁸ Большинство *M. catarrhalis* продуцируют бета-лактамазу, хотя производство бета-лактамазы медленное и может давать слабые результаты при тестах *in vitro*. Производители бета-лактамаз должны быть зарегистрированы как устойчивые к пенициллинам и аминопенициллинам без ингибиторов.

Распространенность резистентности может варьировать в зависимости от географического расположения и с течением времени для определенных видов. Желательно ориентироваться на локальную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости следует обратиться за квалифицированным советом, если местная распространенность резистентности такова, что эффективность лекарственного средства при лечении конкретных типов инфекций видится сомнительной.

In vitro чувствительность микроорганизмов к амоксициллину

1. Обычно чувствительные микроорганизмы
 - грам-положительные аэробы: *Enterococcus faecalis*, бета-гемолитические стрептококки (группы А, В, С и G), *Listeria monocytogenes*.

2. Микроорганизмы, приобретенная резистентность которых может оказаться проблемой при лечении инфекции:

- грам-отрицательные аэробы: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Pasteurella multocida*;
- грам-положительные аэробы: коагулазо-негативные стафилококки, *Staphylococcus aureus*¹, *Streptococcus pneumoniae*, группа зеленеющих стрептококков;
- грам-положительные анаэробы: *Clostridium* spp.;
- грам-отрицательные анаэробы: *Fusobacterium* spp.;
- другие микроорганизмы: *Borrelia burgdorferi*.

3. Микроорганизмы с природной резистентностью²:

- грам-положительные аэробы: *Enterococcus faecium*²;
- грам-отрицательные аэробы: *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp.;
- грам-отрицательные анаэробы: *Bacteroides* spp. (многие штаммы *Bacteroides fragilis* являются устойчивыми);
- другие микроорганизмы: *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp.

¹Почти все *Staphylococcus aureus* устойчивы к амоксициллину вследствие продукции пенициллиназы. Кроме того, все метициллин-устойчивые штаммы резистентны к амоксициллину.

²Природная промежуточная чувствительность в отсутствие механизмов приобретенной резистентности.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Амоксициллин полностью диссоциирует в водном растворе при физиологическом значении pH. Амоксициллин быстро и хорошо всасывается после приема внутрь. При пероральном введении биодоступность амоксициллина составляет примерно 70%. Время до достижения максимальной концентрации в плазме крови - приблизительно 1 ч. В таблице, представленной ниже, указаны фармакокинетические параметры, полученные при приеме амоксициллина по 250 мг 3 раза в сутки здоровыми добровольцами натощак.

$C_{\max}$, мкг/мл	$T_{\max}$, ч*	AUC(0-24 ч), мкг х ч/мл	$T_{1/2}$, ч
3,3±1,12	1,5 (1,0-2,0)	26,7±4,56	1,36±0,56
* Значение медианы (значение диапазона)			

В диапазоне доз 250-3000 мг биодоступность изменяется линейно пропорционально дозе (измеряется по $C_{\max}$ и AUC). Одновременный прием пищи не оказывает влияния на всасывание амоксициллина. Для выведения амоксициллина из организма может использоваться гемодиализ.

Распределение

Около 18% от общего количества амоксициллина, находящегося в плазме, связывается с белками плазмы. Объем распределения составляет приблизительно 0,3-0,4 л/кг. После внутривенного введения амоксициллин обнаруживается в желчном пузыре, тканях брюшной полости, коже, жировой ткани, мышцах, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи и гное. Амоксициллин плохо проникает в спинномозговую жидкость.

При исследованиях на животных не обнаружено значительной задержки производных амоксициллина в тканях организма.

Амоксициллин, как большинство пенициллинов, может обнаруживаться в грудном молоке (см. подраздел 4.6).

Амоксициллин проникает через плацентарный барьер (см. подраздел 4.6).

Биотрансформация

Амоксициллин частично выводится с мочой в виде неактивной пеницилловой кислоты в количествах, эквивалентных до 10-25% от исходной дозы.

Элиминация

Главный путь выведения амоксициллина – через почки.

3015 Б-2022

Период полувыведения составляет в среднем 1 ч, а среднее значение общего клиренса составляет примерно 25 л/ч у здоровых лиц. Примерно 60-70% амоксициллина выводится в неизменном виде с мочой в течение первых 6 ч после приема однократной дозы 250 мг или 500 мг. Во многих исследованиях показано, что за 24 ч через почки выводится 50-85% амоксициллина.

Одновременный прием пробенецида замедляет выведение амоксициллина (см. подраздел 4.5).

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Возраст

Период полувыведения амоксициллина примерно одинаков у детей в возрасте 3 месяцев - 2 лет, у детей старшего возраста и у взрослых. У каждого ребенка в первую неделю жизни (включая недоношенных новорожденных) интервал между введениями должен составлять не менее 12 ч (применение не чаще 2 раз в сутки) из-за незрелости почечного пути выведения.

Так как у пожилых людей может наблюдаться снижение почечной функции, у данной категории пациентов необходимо с осторожностью подбирать дозу и периодически контролировать функцию почек.

Пол

Согласно результатам исследования, в котором здоровые лица мужского и женского пола принимали внутрь амоксициллин, пол не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амоксициллина.

Нарушение функции почек

Общий плазменный клиренс амоксициллина уменьшается пропорционально ухудшению почечной функции (см. подразделы 4.2 и 4.4).

Нарушение функции печени

Пациентам с нарушением функции печени режим дозирования следует подбирать с осторожностью. Также у таких пациентов нужно производить периодический контроль за состоянием функции печени в процессе лечения.

5.3. Данные доклинической безопасности

В проведенных доклинических фармакологических исследованиях безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности и репродуктивной токсичности не было получено данных, свидетельствующих об особой опасности для человека. Исследования канцерогенности амоксициллина не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия карбокси-метилцеллюлоза, ксантановая камедь, кросповидон тип А, натрия бензоат, магния стеарат, ароматизатор малиновый (натуральные ароматические вещества, глицерил триацетат, кукурузный мальтодекстрин), ароматизатор лимон (натуральные ароматические вещества, α -токоферол, кукурузный мальтодекстрин, аспартам, кремния диоксид коллоидный безводный).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света при температуре не выше 25°C. Приготовленную суспензию хранить не более 14 дней при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2,0 грамма или 4,0 грамма во флакон из полиэтилентерефталата коричневого. Флаконы укупоривают колпачками полимерными коричневого цвета с предохранительным кольцом и уплотнительной прокладкой.

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Укупоренный флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) и мерным стаканчиком помещают во вторичную упаковку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с лекарственным препаратом

Перед применением лекарственного препарата необходимо приготовить суспензию. Для этого вначале следует встряхнуть порошок во флаконе, далее добавить кипяченую, охлажденную до комнатной температуры, питьевую воду до метки «60 мл» и интенсивно взболтать. После того, как осядет образовавшаяся пена, довести дополнительно объем суспензии водой до 60 мл и тщательно взболтать. После выполнения указанных действий суспензия готова к употреблению.

Перед каждым употреблением содержимое флакона следует интенсивно взбалтывать и оставлять стоять до тех пор, пока не осядет образовавшаяся пена.

6.7. Порядок отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «ФАРМЛЭНД» (СП ООО «ФАРМЛЭНД»)

Республика Беларусь, 222603, Минская область, г. Несвиж, ул. Ленинская, 124, к. 3

E-mail: mail@pharmland.by

Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА