



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ампициллина тригидрат, таблетки 250 мг.

Международное непатентованное наименование: Ampicillin.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит ампициллина (в виде ампициллина тригидрата) – 250 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические с риской* и фаской.

*Риска предназначена для деления таблетки с целью облегчения проглатывания.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Ампициллин представляет собой пенициллин широкого спектра действия, предназначенный для лечения широкого спектра бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к ампициллину возбудителями. Основные показания включают: инфекции ЛОР-органов, бронхит, пневмонию, инфекции мочевыводящих путей, инфекции кожи и мягких тканей, гонорею, гинекологические инфекции, септицемию, перитонит, эндокардит, менингит, брюшной тиф, инфекции ЖКТ.

Необходимо учитывать официальные рекомендации по надлежащему применению антимикробных средств.

При невозможности перорального приема показано применение парентеральной лекарственной формы.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Обычная суточная доза для взрослых и детей старше 6 лет:

от 2 до 6 г ампициллина.

Кратность дозирования: 3 раза в сутки (через 8 часов) или 4 раза в сутки (через 6 часов).

Продолжительность лечения: зависит от течения заболевания. Обычно ампициллин применяется от 7 до 10 дней, или, по крайней мере, еще 2-3 дня после исчезновения симптомов.

При лечении инфекций, вызванных бета-гемолитическими стрептококками - 10 дней (для профилактики ревматической лихорадки и гломерулонефрита).

Взрослые (включая пожилых пациентов):

При инфекциях ЛОР-органов: 250 мг 4 раза в день.

При инфекциях кожи и мягких тканей: 250 мг 4 раза в день.

При бронхите: стандартный режим терапии: 250 мг 4 раза в день, высокодозированный режим терапии: 1 г 4 раза в день.

При пневмонии: 500 мг 4 раза в день.

При инфекциях мочевыводящих путей: 500 мг 3 раза в день.

При гонорее: 2 г ампициллина тригидрата в сочетании с 1 г пробенецида однократно перорально. Для лечения женщин рекомендован многократный прием.

При инфекциях ЖКТ: 500-750 мг 3-4 раза в день.

При брюшном тифе: в острый период: 1-2 г 4 раза в день в течение 2 недель, при бактерионосительстве: 1-2 г 4 раза в день в течение 4-12 недель.

Дети и подростки:

Старше 10 лет: взрослые дозы.

Младше 10 лет: половина от взрослой суточной дозы.

Ампициллин в данной лекарственной форме не назначают детям в возрасте до 6 лет.

Все указанные режимы дозирования носят рекомендательный характер. При необходимости, в случае тяжелых инфекций, дозы могут быть увеличены или использована инъекционная лекарственная форма препарата. Следует учитывать официальные руководства по надлежащему применению антибактериальных средств, включая местные или национальные рекомендации по назначению антибиотиков.

Особые группы пациентов

Беременность

При использовании во время беременности концентрация ампициллина в плазме крови может уменьшиться на 50%

Почечная недостаточность

В случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <10-30 мл/мин) необходимо снижение дозы или увеличение интервала дозирования:

– при клиренсе креатинина от 20 до 30 мл/мин: уменьшение дозы до 2/3 от стандартной дозы,

– при клиренсе креатинина ниже 20 мл/мин: уменьшение дозы до 1/3 стандартной.

Как правило, при тяжелой почечной недостаточности не следует превышать дозу в 1 г ампициллина в течение 8 часов.

В случае диализа после процедуры следует вводить дополнительную дозу.

Способ применения

Внутрь, за 0,5-1 час до еды.

Всасывание

Одновременное потребление пищи ухудшает всасывание ампициллина.

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах с рвотой и диареей абсорбция ампициллина не гарантируется

4.3 Противопоказания

Ампициллин является антибиотиком пенициллинового ряда и не должен применяться у пациентов с известной гиперчувствительностью к бета-лактамам антибиотикам в анамнезе (например, ампициллину, другим пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам) или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом лечения необходимо убедиться в отсутствии у пациента гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам. Были зарегистрированы случаи тяжелых реакций гиперчувствительности, иногда со смертельным исходом (случаи анафилаксии), у пациентов, получающих бета-лактамы антибиотиков. Несмотря на то, что случаи анафилаксии чаще встречаются после применения парентеральной лекарственной формы, есть сообщения о случаях возникновения анафилаксии и после перорального приема лекарственного средства. Такие реакции чаще возникают у пациентов с наличием в анамнезе гиперчувствительности к бета-лактамам антибиотикам.

Следует избегать приема лекарственного средства при наличии подозрений на

инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусную инфекцию, ВИЧ и/или острую или хроническую лейкемию лимфоидного происхождения. Случаи возникновения кожной сыпи были ассоциированы с данными состояниями после приема ампициллина.

При длительном применении ампициллина тригидрата возможно развитие суперинфекции за счет роста нечувствительной к лекарственному препарату микрофлоры, что требует соответствующего изменения антибактериальной терапии.

У пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы лекарственного препарата (см. раздел 4.2).

При длительном курсовом лечении необходимо проводить контроль состояния функции органов кроветворения, печени и почек. При назначении больным с сепсисом возможно развитие реакции бактериолиза (реакция Яриша-Геркстгеймера).

При лечении легкой диареи на фоне курсового лечения следует избегать противодиарейных лекарственных препаратов, снижающих перистальтику кишечника; можно использовать каолин- или аттапульгитсодержащие противодиарейные лекарственные препараты, показана отмена препарата. При тяжелой диарее необходимо обратиться к врачу. Лечение должно обязательно продолжаться на протяжении еще 48-72 ч после исчезновения клинических признаков заболевания.

При использовании почти всех антибиотиков, включая ампициллин, сообщалось о развитии антибиотик-ассоциированной диареи и антибиотик-ассоциированного колита, включая псевдомембранозный колит и диарею, связанную с *Clostridium difficile*. Эти осложнения могут варьироваться, в зависимости от тяжести, от легкой диареи до фатального колита. Поэтому важно учитывать этот диагноз у пациентов, у которых развивается серьезная диарея во время или после применения ампициллина. Если подозревается или подтверждается антибиотик-ассоциированная диарея или антибиотик-ассоциированный колит, необходимо прекратить лечение антибактериальными средствами, включая ампициллин, и немедленно начать проведение соответствующих терапевтических мер. Препараты, ингибирующие перистальтику, в этой ситуации противопоказаны.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармацевтически несовместим с аминогликозидами. Антациды, глюкозамин, слабительные лекарственные средства, пища и аминогликозиды (при энтеральном приеме) замедляют и снижают абсорбцию; аскорбиновая кислота повышает абсорбцию. Бактерицидные антибиотики (в т.ч. аминогликозиды, цефалоспорины, циклосерин, ванкомицин, рифампицин) оказывают синергидное действие; бактериостатические лекарственные средства (макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды) - антагонистическое.

Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает синтез витамина К и протромбиновый индекс); уменьшает эффективность эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов (необходимо использовать дополнительные методы контрацепции), этинилэстрадиола (в последнем случае повышается риск развития кровотечений "прорыва").

Диуретики, аллопуринол, пробенецид, оксифенбутазон, фенилбутазон, низкомолекулярные полисахариды высокой плотности и другие лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию ампициллина в плазме (за счет снижения канальцевой секреции). Аллопуринол повышает риск развития кожной сыпи.

Ампициллин уменьшает клиренс и повышает токсичность метотрексата, усиливает всасывание дигоксина.

Эффективность тифозной вакцины может понижаться при совместном пероральном

приеме с ампициллином.

Снижается всасывание ампициллина при одновременном применении с хлорохином.

Ампициллин может влиять на некоторые диагностические тесты, например, на анализ мочи на глюкозу с использованием сульфата меди; прямую пробу Кумбса (антиглобулиновый тест) и некоторые тесты на белки в моче или сыворотке. Прием антибиотиков группы пенициллинов также может повлиять на результаты исследований с использованием бактерий, например, пробу Гатри на фенилкетонурию с использованием *Bacillus subtilis*.

При проведении тестов на определение глюкозы в моче во время лечения ампициллином рекомендуется использовать глюкозооксидазный метод. При использовании химических методов анализа часто возникают ложноположительные результаты из-за высоких концентраций ампициллина в моче.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В исследованиях на животных при применении ампициллина не было выявлено репродуктивной токсичности. Если во время беременности требуется антибактериальная терапия, ампициллин может быть антибиотиком выбора. Тем не менее опыт применения ампициллина в 1 триместре беременности отсутствует.

Следует отметить, что при использовании во время беременности концентрация ампициллина в плазме может быть снижена до 50%. Ампициллин быстро проходит через плаценту, но в низких концентрациях. Снижает как плазменный уровень, так и экскрецию эстриола с мочой путем нарушения гидролиза конъюгированных стероидов в кишечнике.

Применение ампициллина во время беременности возможно, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период лактации

Соответствующие данные касательно возможности применения ампициллина во время лактации отсутствуют. Во время лактации следовые количества пенициллинов могут быть обнаружены в грудном молоке. Таким образом, применение ампициллина во время кормления грудью может привести к сенсibilизации, развитию диареи и нарушению микрофлоры кишечника у ребенка. Применение в период лактации не рекомендуется.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ампициллин не оказывает либо оказывает незначительное влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. Следует отметить, что иногда возможно возникновение головокружения/вертиго. Учитывая возможные нежелательные реакции, в период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8 Нежелательные реакции

Связанные с терапией нежелательные реакции представлены в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто $\geq 1/10$; часто $\geq 1/100$, но $<1/10$; нечасто $\geq 1/1000$, но $<1/100$; редко $\geq 1/10000$, но $<1/1000$; очень редко $<1/10000$ и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органные классы	Нежелательные реакции	Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	Псевдомембранозный колит	Редко
	Кандидоз	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<i>Тромбоцитопения</i> ¹	Нечасто
	Панцитопения, увеличение времени свертывания крови, <i>агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, анемия, эозинофилия, тромбоцитопеническая пурпура</i> ¹	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактические/анафилактоидные реакции, включая анафилактический шок, ангионевротический отек	Частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Судороги</i> ¹ , головокружение	Редко
	Головная боль, сонливость, нейротоксичность	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Аллергический васкулит	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ	Частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Очень часто
	Тошнота, боли в животе	Часто
	Рвота, <i>глоссит</i> ¹	Нечасто
	Энтероколит	Редко
	Мелена, сухость во рту, боль в эпигастрии, диспепсия, нарушения вкуса, метеоризм, геморрагический энтероколит, <i>стоматит</i> ¹	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>Гипербилирубинемия</i> ¹	Нечасто
	<i>Холестаз и печеночный холестаз</i> ¹ , увеличение АЛТ, АСТ, нарушение функции печени, желтуха ¹	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Интерстициальный нефрит	Редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Слабость	Нечасто
	Воспаление слизистых оболочек	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит</i> ¹	Редко
	Сыпь, зуд, кожные реакции, острый	Частота

	генерализованный экзантематозный пустулез	неизвестна
--	--	------------

Нежелательные реакции, выделенные курсивом, связаны с применением ампициллина и/или комбинации сульбактам/ампициллин при в/м или в/в введении.

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 (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», <http://www.rceth.by>).

4.9 Передозировка

Симптомы: проявляется токсическим действием на центральную нервную систему (особенно у больных с почечной недостаточностью); тошнота, рвота, диарея, нарушение водно-электролитного баланса (как следствие рвоты и диареи). Возможно развитие кристаллурии.

Лечение: промывание желудка, активированный уголь, солевые слабительные, лекарственные средства для поддержания водно-электролитного баланса и симптоматическая терапия. Выводится с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Бета-лактамы антибиотики-пенициллины. Пенициллины широкого спектра действия.

АТС: J01CA01.

Механизм действия

Ампициллина тригидрат – антибиотик группы полусинтетических пенициллинов.

Ампициллин ингибирует транспептидазу, препятствует образованию пептидных связей и нарушает поздние этапы синтеза пептидогликана клеточной стенки делящегося микроорганизма. Обладает антибактериальным (бактерицидным) действием. Разрушается пенициллиназой и поэтому не действует на пенициллиназообразующие штаммы возбудителей.

Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики

Эффективность существенно зависит от времени, в течение которого концентрация действующего вещества превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК).

Механизм резистентности

Резистентность к ампициллину может быть обусловлена следующими механизмами:

- Инактивация бета-лактамазами: ампициллин обладает лишь незначительной стабильностью к бета-лактамазам, поэтому он неактивен против бактерий, продуцирующих бета-лактамазы. У некоторых видов бактерий практически все штаммы продуцируют бета-лактамазы. Таким образом, эти виды естественным образом устойчивы к ампициллину (например, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*).
- Снижение сродства транспептидаз к ампициллину: приобретенная устойчивость у пневмококков и других стрептококков обусловлена модификациями ранее существовавших транспептидаз в результате мутации. Напротив, устойчивость

- метициллин резистентных стафилококков обусловлена образованием дополнительной транспептидазы с пониженным сродством к ампициллину.
- Недостаточное проникновение ампициллина через наружную мембрану может привести к недостаточному ингибированию транспептидазы у грамотрицательных бактерий.
 - Эффлюксные насосы могут активно транспортировать ампициллин из клетки.
- Существует полная перекрестная резистентность между ампициллином и амоксициллином и частичная перекрестная резистентность с другими антибиотиками пенициллинового и цефалоспоринового ряда.

Микробиологическая чувствительность

Распространенность приобретенной устойчивости среди конкретного вида может различаться в зависимости от географического региона и сезона, а потому желательно иметь локальную информацию по резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Если резистентность настолько распространена, что возникают вопросы о целесообразности использования препарата, рекомендуется обратиться за консультацией в экспертный орган. В частности, в случае тяжелых инфекций или неудач терапии следует проводить микробиологический анализ с определением возбудителя и его чувствительности к ампициллину.

Чувствительные микроорганизмы:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*¹, *Staphylococcus aureus* (пенициллин-чувствительные штаммы), *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы с промежуточной чувствительностью к пенициллину), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*^{1,3}.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Helicobacter pylori*¹.

Анаэробные микроорганизмы: *Fusobacterium nucleatum*¹.

Микроорганизмы, которые могут приобретать резистентность:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus faecium*², *Staphylococcus aureus*², *Staphylococcus epidermidis*², *Staphylococcus haemolyticus*², *Staphylococcus hominis*².

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*², *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*², *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella enterica*, *Shigella* spp.

Анаэробные микроорганизмы: *Prevotella* spp.

Микроорганизмы с природной резистентностью:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (пенициллин-резистентные штаммы).

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella* spp., *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Yersinia enterocolitica*.

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides* spp.

Другие микроорганизмы: *Chlamydia* spp., *Chlamydophila* spp., *Mycoplasma* spp.

¹ На момент публикации актуальные данные отсутствовали. Первоисточники, монографии и рекомендации по фармакотерапии предполагают наличие чувствительности.

² По крайней мере в одном регионе уровень резистентности составляет более 50%.

³ Общее название для гетерогенной группы стрептококковых бактерий. Устойчивость может варьировать в зависимости от вида стрептококков.

5.2 Фармакокинетические свойства

5.2.1 Абсорбция

В желудочно-кишечном тракте всасывается 40-60 % принятой дозы. Не разрушается в кислой среде желудка. Потребление пищи ухудшает абсорбцию.

5.2.2 Распределение

Максимальная концентрация в крови достигается через 1,5-2 ч после приема. Проникает в ткани и биологические жидкости организма, проходит через плацентарный барьер и проникает в грудное молоко. В спинномозговой жидкости при интактных оболочках концентрация ампициллина составляет только 5% от его концентрации в плазме крови. В случае менингита концентрация ампициллина в спинномозговой жидкости может достигать 50% от концентрации ампициллина в плазме крови.

Связывание ампициллина с белками сыворотки крови составляет 17-20%. Кажущийся объем распределения составляет около 15 л.

5.2.3 Метаболизм

Ампициллин частично метаболизируется путем гидролиза β -лактамного кольца до пенициллойной кислоты, которая является микробиологически неактивной.

5.2.4 Выведение

У взрослых с нормальной функцией почек примерно 20-64% от разовой пероральной дозы выводится в неизменном виде с мочой в течение 6-8 часов. У взрослых период полувыведения составляет 0,7-1,5 часов.

Выводится преимущественно почками в неизменном виде. В моче создаются высокие концентрации неизменного антибиотика. Частично экскретируется с желчью, у кормящих матерей - с молоком. При повторных введениях не кумулируется, что дает возможность применять ампициллина тригидрат длительно.

5.2.5 Особые группы пациентов

Дети

Период полувыведения составляет 4 часа у новорожденных в возрасте 2-7 дней, 2,8 часов у новорожденных в возрасте 8-14 дней и 1,7 часа у новорожденных в возрасте 15-30 дней.

Концентрации в сыворотке выше и сохраняются дольше у преждевременно родившихся или доношенных новорожденных в возрасте <6 дней, чем у доношенных новорожденных и в возрасте >6 дней.

Пожилые люди

Почечный клиренс уменьшается у пациентов пожилого возраста из-за уменьшенной способности канальцевой секреции; концентрации в сыворотке могут быть выше и период полувыведения дольше. В 67-76 лет период полувыведения составляет от 1,4 до 6,2 часов.

Пациенты с почечной недостаточностью

Концентрации в сыворотке выше и период полувыведения продлен у пациентов с нарушениями почечной функции. Период полувыведения может составлять от 7,4 до 21 часов у пациентов с клиренсом креатинина <10 мл/мин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Каждая таблетка содержит *вспомогательные вещества*:

кальция стеарат (Е 470),

табл. (Е 553b),

картофельный крахмал.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку.

По одной или две контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 240 контурных ячейковых упаковок с листком-вкладышем помещают в коробку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 4 июля 1995 г.

9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА