

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ  
ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ  
АМОКСИЦИЛІН, 250 мг та 500 мг, капсули  
(амоксицилін)**

**Амоксицилін, 250 мг, капсули**  
**Амоксицилін, 500 мг, капсули**

Це стислий виклад плану управління ризиками (ПУР) для Амоксицилін, 250 мг, капсули і Амоксицилін, 500 мг, капсули. ПУР детально описує важливі ризики для лікарського засобу Амоксицилін, 250 мг, капсули і Амоксицилін, 500 мг, капсули, як ці ризики можна мінімізувати, а також невизначеності (відсутня інформація).

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Амоксицилін, 250 мг, капсули і Амоксицилін, 500 мг, капсули містить важливу інформацію для медичних працівників та пацієнтів щодо застосування лікарських засобів.

**I. Лікарський засіб та його використання**

Амоксицилін - це напівсинтетичний пеніцилін (бета-лактамний антибіотик). Амоксицилін схильний до руйнування під дією бета-лактамаз, що виробляються резистентними бактеріями, і тому спектр активності амоксициліну не включає організми, які виробляють ці ферменти.

Амоксицилін, 250 мг, капсули і Амоксицилін, 500 мг, капсули дозволений для лікування інфекцій у дорослих та дітей:

- Гострий бактеріальний синусит
- Гострий та середній отит
- Гострий стрептококовий тонзиліт та фарингіт
- Загострення хронічного бронхіту
- Негоспітальна пневмонія
- Гострий цистит
- Безсимптомна бактеріурія у період вагітності
- Гострий пієлонефрит
- Тифоїдна і паратифоїдна гарячка
- Дентальні абсцеси із поширеним целюлітом
- Інфекції протезованих суглобів
- Ерадикація *Helicobacter pylori*
- Хвороба Лайма.

Амоксицилін також показаний для профілактики ендокардиту.

**II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, та заходи з мінімізації або подальшої характеристики ризиків**

Важливі ризики лікарського засобу разом із заходами щодо мінімізації таких ризиків, описані нижче.

Заходи з мінімізації виявлених ризиків:

- Спеціальна інформація, така як попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного застосування у Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, адресовані пацієнтам та медичним працівникам;
- Важливі поради щодо упаковки ліків;
- Правовий статус лікарського засобу: рецептурний засіб.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Жодних додаткових заходів з мінімізації ризиків не пропонувалось.

На додаток до цих заходів здійснюються рутинні заходи з фармаконагляду, включаючи повідомлення про побічні реакції, РОЗБ, моніторинг медичної літератури та інші заходи, передбачені законодавством ЄС.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування лікарського засобу Амоксицилін, 250 мг, капсули і Амоксицилін, 500 мг, капсули, ще не доступна, вона вказана в списку відсутньої інформації (застосування вагітним жінкам, застосування жінкам у період лактації).

## **П. А. Перелік важливих ризиків та відсутня інформація**

Важливі ризики лікарського засобу - це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризиків, щоб можна було безпечно застосовувати лікарський засіб. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, щодо яких є достатні докази зв'язку із застосуванням лікарського засобу Амоксицилін, 250 мг, капсули і Амоксицилін, 500 мг, капсули. Потенційні ризики – це проблеми, для яких можливий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація - інформація з безпеки лікарського засобу, яка ще не вивчалася і потребує збору.

<b>Короткий огляд проблем безпеки</b>	
<b>Важливі ідентифіковані ризики</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Реакції гіперчутливості (анафілактоїдні)</li> <li>2. Антибіотикоасоційований коліт, псевдомембранозний коліт</li> <li>3. Тяжкі шкірні реакції</li> <li>4. Конвульсії (судоми)</li> <li>5. Печінкові явища</li> </ol>
<b>Важливі потенційні ризики</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Подовження протромбінового часу внаслідок одночасного застосування з пероральними антикоагулянтами</li> <li>2. Асептичний менінгіт</li> </ol>
<b>Відсутня інформація</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Обмежена інформація щодо застосування вагітними жінками</li> <li>2. Обмежена інформація щодо застосування жінками у період лактації</li> </ol>

## П.В. Коротке резюме важливих ризиків

<b>Важливі ідентифіковані ризики:</b> Реакції гіперчутливості (анафілактоїдні)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>β-лактамні антибіотики, які включають пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми і монобактами є найпоширенішим класом антибіотиків, які, як повідомляється, викликають реакції гіперчутливості (HSRs). Справжні алергічні реакції на амоксицилін опосередковуються імунною системою і класифікуються на негайного (розвиваються протягом 30-60 хвилин після прийому препарату) або повільного типу (понад 1 годину після прийому). Реакції негайного типу можуть варіювати за тяжкістю від висипань на шкірі (кропив'янка/ангіоневротичний набряк) до реакцій, що вражають більше ніж одну систему органів або гіпотонію (тобто анафілаксію). Ризик фатальної анафілаксії при застосуванні амоксициліну недостатньо задокументовано, хоча ризик для пеніциліну оцінюється в 1 на 100 000.</p> <p>Реакції повільного типу виникають більше ніж через 1 годину після прийому антибіотиків і зазвичай тривають кілька днів. Здебільшого це легкі макулопапульозні екзантеми або кропив'янка, що минають самостійно. Рідко можуть виникати реакції негайного типу, які супроводжується ексфолювативним дерматитом, гострим генералізованим екзантематозним пустульозом (ГГЕП).</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Фактори ризику та групи ризику включають:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Інші алергії в анамнезі, такі як харчова алергія або поліноз</li> <li>- Алергічна реакція на інший препарат</li> <li>- Сімейна історія алергії на ліки</li> <li>- Підвищений вплив пеніциліну через високі дози, повторне або тривале використання</li> <li>- Певні захворювання, які зазвичай пов'язані з алергічними реакціями на препарати, такі як ВІЛ-інфекція або хвороба Епштейна-Барра.</li> </ul>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- У розділі «Протипоказання» Інструкції для медичного застосування.</li> </ul> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Лікарській засіб тільки за рецептом</li> </ul>
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

## Важливі ідентифіковані ризики:

Антибіотикоасоційований коліт, псевдомембранозний коліт

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Патофізіологія псевдомембранозного коліту (інфекція <i>Clostridium difficile</i> - CDI) включає загальний перший етап, що полягає в порушенні нормальної мікрофлори товстої кишки з подальшою колонізацією <i>C. difficile</i>. Цей процес зазвичай прискорюється застосуванням антибіотиків, таких як амоксицилін, але може також відбуватись після використання хіміотерапевтичних лікарських засобів і імуносупресорної терапії. Після початкової колонізації клінічно значуща інфекція опосередковується виробленням токсинів. Більшість хвороботворних штамів виробляють два великі білкові екзотоксини, токсин А і токсин В. Після вивільнення в товстій кишці, токсини зв'язуються з рецепторами на поверхні клітин і засвоюються в клітинах-мішенях. В середині клітини вони викликають глікозилування невеликих білків, що залучає сигнальні клітини та регулюючі шляхи. Це, в свою чергу, призводить до порушення цитоскелету, що викликає морфологічні зміни клітини, активацію цитокинів і, врешті-решт, загибель клітини. Крім того, пошкоджується міцне сполучення між сусідніми клітинами товстої кишки, сприяючи проникненню нейтрофілів, що викликає запальну відповідь, яка характеризується як коліт.</p> <p>Псевдомембрани утворюються через приплив нейтрофілів до слизової з подальшою активацією нативної імунної системи через токсини. Активація макрофагів і моноцитів викликає вивільнення прозапальних цитокинів, таких як інтерлейкін (IL)-1, IL-8, фактор некрозу пухлин (TNF) і лейкотрієн В4, що призводить до додаткового пошкодження слизової оболонки та вогнищевих мікроабсцесів і утворення псевдомембрани. Вважалося що Токсин А є основним збудником CDI, оскільки він має як ентеротоксичні, так і цитотоксичні властивості. Тим не менш, останні дослідження повідомляють про те, що захворювання асоціюється з токсин А-негативними та токсин В-позитивними штамми. Дослідження захворювання <i>in vitro</i> в 2009 році на моделі хом'яка показали, що основним фактором вірулентності в CDI є токсин В, а не токсин А. Пізніше це було спростовано в іншому дослідженні на моделі хом'яка, опублікованому в 2010 році, де виявлено, що мутантні штами <i>C. difficile</i> продукують токсин А або В так само ймовірно, як і штами дикого типу, щоб є причиною серйозного захворювання.</p> <p>Крім того, штами з подвійними мутаціями, які не продукували жоден токсин, виявилися авірулентними.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Похилий вік і тривале перебування в стаціонарі можуть зробити пацієнтів із імовірно спричиненою антибіотиками діареєю сприйнятливими до псевдомембранозного коліту.
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- У розділі «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування.</li> </ul>

	Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

<b>Важливі ідентифіковані ризики:</b> Тяжкі шкірні реакції	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Відомо, що препарати пеніцилінової групи викликають висипання на шкірі, особливо у дітей. Здебільшого ці висипання мають легкий характер, однак інколи вони являють собою ранні прояви рідкісних важких шкірних реакцій, спричинених прийомом ліків, таких як синдром Стівенса-Джонсона (SJS) і токсичний епідермальний некроліз (TEN). Токсичний епідермальний некроліз (TEN) — це рідкісне, небезпечне для життя дерматологічне захворювання, яке зазвичай викликається медикаментами.</p> <p>Патофізіологія Гострого генералізованого екзантематозного пустульозу (AGEP) залишається нез'ясованою, але кілька досліджень показали, що AGEP зумовлений специфічними для лікарського засобу Т-клітинними імунними процесами (реакція типу IVd); фактично, активація, проліферація та міграція лікарсько-специфічного кластера диференціювання (CD)4 і CD8 Т-клітин відіграють важливу роль у розвитку захворювання, що підтверджено реакціями на патч-тест і тест на лікарську стимуляцію лімфоцитів (DLST).</p> <p>Реакція на ліки з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) призводить до 10% смертності та є однією з важких шкірних побічних реакцій, яка також включає гострий генералізований екзантематозний пустульоз і синдром Стівенса-Джонсона/токсичний епідермальний некроліз. Синдром DRESS може проявлятися великою макулопапульозною екзантемою, лихоманкою, лімфаденопатією, ураженням внутрішніх органів (тобто нирок і печінки), еозинофілією та іншими гематологічними аномаліями (тобто лімфопенією та атиповими лімфоцитами).</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Вважається, що патогенез гострого генералізованого екзантематозного пустульозу є вторинним по відношенню до нейтрофільної запальної реакції. Було припущено, що Т-клітини CD4 і CD8, активовані лікарськими засобами, мігрують до шкіри, стимулюючи цитотоксичну активність і, як наслідок, апоптоз кератиноцитів і утворення підрогових везикул. Декілька прозапальних цитокінів і хемокінів, включаючи інтерлейкін 8, корелюють із рекрутуванням нейтрофілів і еволюцією пустул при гострому генералізованому екзантематозному пустульозі.</p>

Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- У розділі «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування.</li> </ul> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Лікарській засіб тільки за рецептом</li> </ul>
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

<b>Важливі ідентифіковані ризики:</b> Конвульсії (судоми)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Антибіотики мають епілептогенний потенціал, пов'язаний з антагонізмом ГАМК-рецепторів <math>\beta</math>-лактамним кільцем. Це відкриття підтверджує той факт, що видалення кільця усуває судомний потенціал цього класу препаратів. ГАМК є основним гальмівним нейромедіатором ЦНС, присутнім у 30 % синапсів. Рецептори ГАМК поділяються на два підтипи: ГАМК і ГАМК В. Вважається, що антагонізм ГАМК відповідає за проконвульсивний ефект. Цей антагонізм виникає як за рахунок неконкурентного гальмування, так і за рахунок змін, залежних від напруги. Вважається, що синтетичні пеніциліни мають нижчий ризик судом порівняно з природними пеніцилінами (бензилпеніцилінами). Судоми, пов'язані з антибіотикотерапією пеніциліном, виникають в середньому через 12-72 години після початку і можуть початися до двох тижнів пізніше.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Відомо, що пеніциліни викликають широкий спектр нейротоксичних проявів, включаючи енцефалопатію, поведінкові зміни, міоклонус, судоми, а також NCSE. Захворювання ЦНС в анамнезі описано як фактор ризику розвитку енцефалопатії, пов'язаної із застосуванням бета-лактамів, а також низька вага новонароджених. Вважається, що ця конкретна популяція піддається ризику нейротоксичних ефектів, вторинних до підвищених концентрацій препарату в сироватці крові, що призводить до підвищених концентрацій у спинномозковій рідині (через незрілі транспортні механізми та незрілість нирок), а також підвищену проникність гематоенцефалічного бар'єру (можливо, через менінгеальне запалення, незрілість цереброваскулярної системи або основне захворювання ЦНС). Виявлення судом у немовлят залишається проблематичним, оскільки, за оцінками, понад 50% новонароджених мають судоми без будь-яких явних клінічних проявів, а коли вони трапляються, вони часто незначні.</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- У розділах «Особливості застосування» та</li> </ul>

	«Передозування» Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	3 н/з

<b>Важливі ідентифіковані ризики:</b> Печінкові явища	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Амоксицилін є рідкісною причиною лікарського ураження печінки. Клінічний перебіг гепатоцелюлярного ураження амоксициліном зазвичай доброякісний. Аномалії зникають протягом кількох місяців після припинення лікування амоксициліном. Ретроспективне дослідження, проведене у Великобританії, показало, що ураження печінки амоксициліном виникає приблизно в 0,3 випадків на 10 000 пацієнтів, які отримували лікування. При ранньому виявленні та належному лікуванні прогноз хороший. Однак через низьку частоту виникнення амоксицилін-індуковані ураження печінки іноді залишаються поза увагою. У таких випадках повідомлялося про тяжкі ураження і навіть смерть через прогресуючу печінкову недостатність і пошкодження печінкових жовчних протоків.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти похилого віку та ті, хто отримує лікування понад 2 тижні, мають значно підвищений ризик жовтяниці, пов'язаної з деякими бета-лактамами. Існують також останні дані, які свідчать про генетичну схильність до гепатотоксичності, пов'язаної з бета-лактамами. Амоксицилін є пероральним напівсинтетичним пеніциліном з ширшим спектром дії, ніж інші пеніциліни. Амоксицилін розподіляється в печінці, легенях, жовчному міхурі та передміхуровій залозі, де він може помірно підвищувати рівень печінкових ферментів і викликати жовтяницю та порушення секреції жовчі. Ураження печінки є рідкісним побічним ефектом лікування амоксициліном. Оцінка патології корисна для діагностики лікарського ураження печінки. Важкі випадки ураження печінки, викликаного амоксициліном, деякі з яких призводили до смерті, були пов'язані з прогресуючою печінковою недостатністю та синдромом зникнення жовчних протоків.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - У розділі «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	3 н/з

фармаконагляду	
----------------	--

<b>Важливі потенційні ризики:</b> Подовження протромбінового часу внаслідок одночасного застосування з пероральними антикоагулянтами	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Гіпокоагулопатія може бути пов'язана з різними причинами, крім сепсису при великих опіках. Раннє виявлення причини порушення згортання крові має вирішальне значення для призначення відповідного лікування та порятунку життя пацієнтів. Наприклад, літературний випадок ілюструє важливість виявлення прихованої причини порушення коагуляції у пацієнта з обширними опіками і підтверджує рекомендацію, особливо для опікових хірургів, бути уважними до антибіотикоіндукованої коагулопатії, пов'язаної з дефіцитом вітаміну К, у критичних пацієнтів з опіками.
Фактори ризику та групи ризику	Деякі дані клінічних досліджень свідчать про те, що збільшення протромбінового часу було більш імовірним, якщо пацієнти перенесли операцію, були старшого віку, мали високу початкову кількість тромбоцитів, нижчу концентрацію альбуміну в сироватці крові або вищі концентрації сечовини та креатиніну. Незалежно від точного біохімічного механізму, недостатнє харчування та дефіцит вітаміну К частіше зустрічаються у літніх пацієнтів із низькими концентраціями альбуміну в сироватці крові та, ймовірно, значно загострюються під час операцій на шлунково-кишковому тракті, коли перорально мало поживних речовин надходить у перші кілька передопераційних днів.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - У Розділах «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

<b>Важливі потенційні ризики:</b> Асептичний менінгіт	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Асептичний менінгіт (АМ) визначається як запалення мозкових оболонки головного мозку, яке зазвичай викликається вірусною інфекцією. Ентеровіруси є одними з найпоширеніших збудників. Типові симптоми включають лихоманку, нудоту, блювоту, головний біль і ригідність потилиць. АМ – це діагноз виключення. Якщо конкретні збудники або неінфекційні причини неможливо ідентифікувати, слід шукати менш поширені причини.



Патогенез антибіотикоасоційованого АМ залишається неясним. Пропоновані механізми включають пряме подразнення мозкових оболонок або ідіосинкратичну реакцію гіперчутливості. Представлено випадок підозри на амоксицилін-асоційований АМ у літньої жінки. 80-річна жінка звернулася до відділення невідкладної допомоги з лихоманкою, головним болем, нудотою та блювотою та правосторонньою дисметрією. Її лихоманка та головний біль почалися за 4 дні до звернення після видалення базальноклітинного раку лівої верхньої губи. Профілактичний прийом амоксициліну (500 мг перорально двічі на день × 7 днів) було розпочато в день процедури, і вона періодично приймала ацетамінофен. Невідомо, чи приймав пацієнт раніше амоксицилін. Лікарі повинні знати, що амоксицилін є рідкісною причиною АМ. На сьогоднішній день зареєстровано лише 17 випадків. Рецидив можливий після виклику, і чоловіки можуть бути більш схильними до нього. Ретельний анамнез може допомогти встановити тимчасовий зв'язок із появою симптомів і підтвердити діагноз антибіотико-асоційованого АМ, коли інфекційні та пов'язані з хворобою причини АМ були виключені.

Міністерство охорони здоров'я Канади розглянуло 21 випадок (3 канадських, 18 міжнародних) асептичного менінгіту у пацієнтів, які отримували препарати, що містять амоксицилін, з яких 20 були з наукової літератури, а 1 (канадський) був отриманий з бази даних Canada Vigilance. Усі випадки були зареєстровані у дорослих. З 21 звіту про випадки 7 випадків (1 у Канаді) були ймовірно пов'язані, а 14 випадків (2 у Канаді) були ймовірно пов'язані з використанням лікарських засобів, що містять амоксицилін. З 7 випадків, які, ймовірно, пов'язані, 4 були пов'язані із застосуванням амоксициліну, а 3 – із застосуванням амоксициліну та клавуланової кислоти. З 14 випадків, які були визнані ймовірно пов'язаними, 10 були пов'язані із застосуванням амоксициліну, а 4 – із застосуванням амоксициліну та клавуланової кислоти. Міністерство охорони здоров'я Канади також оцінило дослідження міжнародних випадків, зареєстрованих у базі даних Всесвітньої організації охорони здоров'я, які підтвердили зв'язок між ризиком асептичного менінгіту та використанням амоксициліну.

Асептичний менінгіт, пов'язаний із застосуванням амоксициліну, є дуже рідкісним, але оборотним побічним явищем, яке можна лікувати припиненням лікування. Таким чином, швидке розпізнавання цього побічного явища може запобігти агресивним діагностичним процедурам і тривалому лікуванню, а також можливості повторних епізодів, пов'язаних із подальшим застосуванням амоксициліну. Медичним працівникам рекомендується враховувати можливість цього побічного ефекту у пацієнтів, яким

	призначено препарати, що містять амоксицилін, у яких спостерігається асептичний менінгіт після виключення інших інфекційних або пов'язаних із захворюванням причин.
Фактори ризику та групи ризику	Аналіз диспропорційності підгруп виявив більшу, ніж очікувалося, кількість повідомлень про асептичний менінгіт після амоксициліну та АС у чоловіків.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - У розділі «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

<b>Відсутня інформація:</b> Обмежена інформація щодо застосування вагітними жінками	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Найпоширенішими препаратами під час вагітності, після пренатальних вітамінів, є антибіотики. Серед антибіотиків амоксицилін є препаратом, якому надають перевагу для лікування інфекцій дихальних шляхів і сечовивідних шляхів, станів, які часто зустрічаються у жінок дітородного віку. Таким чином, для клініцистів, вагітних жінок та працівників охорони здоров'я особливо важливо мати інформацію про потенційні тератогенні ефекти амоксициліну, щоб зробити оцінку ризику та користі щодо його застосування на ранніх термінах вагітності. Управління з контролю за харчовими продуктами та ліками США (FDA) відносить амоксицилін до категорії вагітності В (дослідження репродукції на тваринах не продемонстрували ризику для плоду, і немає адекватних та добре контрольованих досліджень у вагітних жінок). Хоча в кількох попередніх епідеміологічних дослідженнях використання амоксициліну під час вагітності не було пов'язане з більшістю специфічних вроджених вад розвитку, принаймні два дослідження показали підвищений ризик утворення ротових щілин після впливу амоксициліну на ранніх термінах вагітності.</p> <p>У цих дослідженнях автори виявили 2-кратне підвищення ризику CL/P, пов'язаного із застосуванням матір'ю амоксициліну протягом першого триместру вагітності, і відсутність підвищення ризику CP. Важливо, однак, що для обох типів розщелин найбільші ризики були пов'язані з впливом на них у відповідні періоди розвитку. Дійсно, ризик CP був помітно підвищеним (OR= 7,1) для 3-го місяця впливу, хоча невеликі числа дали дуже широкий довірчий інтервал (1,4–36). Загалом ці результати узгоджуються з результатами дослідження типу «випадок-контроль», яке виявило 5-кратне</p>

	збільшення ризику CL/P, пов'язаного з пренатальним впливом амоксициліну на 2-му та 3-му місяцях вагітності. Результати також сумісні з результатами великого когортного дослідження в США, у якому порівнювали використання амоксициліну та відсутність антибіотиків у перші 4 місяці вагітності та спостерігали помірне підвищення ризику ротових щілин (OR= 1,7 [95 % CI= 0,6–5,0). ]). (16) (вовча губа з ущелиною піднебіння або без неї = CL/P; ущелина піднебіння окремо = CP).
Фактори ризику та групи ризику	У згаданому вище дослідженні застосування вагітною амоксициліну в першому триместрі асоціювалося з підвищеним ризиком CL/P (OR= 2,0 [95 % CI= 1,0–4,1]). Відповідний OR для CP становив 1,0 (0,4–2,3).
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - У Розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю» Інструкції для медичного застосування зазначається, що дані про застосування амоксициліну вагітними жінками відсутні або обмежені. Амоксицилін можна застосовувати під час вагітності, коли потенційні переваги переважають потенційні ризики, пов'язані з лікуванням. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

<b>Відсутня інформація:</b> Обмежена інформація щодо застосування жінками у період лактації	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Обмежена інформація вказує на те, що при використанні амоксициліну виявляються низькі рівні його в молоці, які, як очікується, не спричинять побічних ефектів у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні. Іноді повідомлялося про висипання та порушення шлунково-кишкової флори немовлят, що призводило до діареї або молочниці, але ці ефекти не були належним чином оцінені.
Фактори ризику та групи ризику	Після одноразового перорального прийому 1 г амоксициліну у 6 жінок пікові рівні амоксициліну в молоці спостерігалися через 4-5 годин після прийому дози. Середній рівень у молоці становив 0,69 мг/л (діапазон від 0,46 до 0,88 мг/л) через 4 години та 0,81 мг/л (діапазон від 0,39 до 1,3 мг/л) через 5 годин після прийому дози. Використовуючи ці дані, очікується, що немовля, яке перебуває на виключно грудному вигодовуванні, отримуватиме максимальну добову дозу приблизно 0,1 мг/кг амоксициліну з дозою для матері 500 мг тричі на день. Це становить від 0,25 до 0,5 % типової дози амоксициліну для немовлят. На дату перегляду відповідної опублікованої інформації не знайдено.

Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- У Розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю» Інструкції для медичного застосування вказано, що амоксицилін виділяється в грудне молоко в невеликих кількостях з можливим ризиком сенсibiliзації. Інформація про те, що амоксицилін слід застосовувати під час годування груддю тільки після оцінки лікарем співвідношення користь/ризик;</li> <li>- Також у Розділі «Фармакокінетика» вказано, що Амоксицилін, як і більшість пеніцилінів, можна виявити в грудному молоці.</li> </ul> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Лікарській засіб тільки за рецептом</li> </ul>
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

### **С. Післяреєстраційний план розвитку**

#### **П.С.1 Дослідження, що є умовою для отримання реєстраційного посвідчення**

Не застосовується

#### **П.С.2 Інші дослідження в післяреєстраційному плані розвитку**

Не застосовується