

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Amoksicilin HF; 250 mg; kapsule, tvrde

Amoksicilin HF; 500 mg; kapsule, tvrde

INN: amoksicilin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Amoksicilin HF, kapsule, tvrde, 250 mg:

1 kapsula sadrži:

amoksicilin 250 mg

(u obliku amoksicilin-trihidrata)

Amoksicilin HF, kapsule, tvrde, 500 mg:

1 kapsula sadrži:

amoksicilin 500 mg

(u obliku amoksicilin-trihidrata)

Amoksicilin HF 250 mg:

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: Azorubin (E 122 C.I. 14720), Brilliant black (E 151 C.I. 28440)

Amoksicilin HF 500 mg:

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: Azorubin (E 122 C.I. 14720), Ponceau 4R (E 124 C.I. 16255), Sunset yellow FCF-FD&C Yellow 6 (E 110 C.I. 15985)

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Amoksicilin HF, kapsule, tvrde, 250 mg

Kapsula, tvrda.

Neprovidna, dvodelna želatinska kapsula N^o2. Glava kapsule je tamnozeleno boje, a telo bele boje sa žućkastom nijansom. Sadržaj kapsule: Prašak bele do žućkasto bele boje. Dozvoljeno je prisustvo komprimovanog cilindra praška, koji se pritiskom staklenim štapićem pretvara u sipak prašak.

Amoksicilin HF, kapsule, tvrde, 500 mg

Kapsula, tvrda.

Neprovidna, dvodelna želatinska kapsula N^o0. Glava kapsule je crvene boje, a telo žute boje.

Sadržaj kapsule: Prašak bele do žućkasto bele boje. Dozvoljeno je prisustvo komprimovanog cilindra praška, koji se pritiskom štapićem pretvara u sipak prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Amoksicilin je indikovano u terapiji sledećih infekcija kod odraslih i dece:
- Akutni bakterijski sinuzitis
 - Akutni otitis media
 - Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis

- Akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa
- Vanbolnički stečena pneumonija
- Akutni cistitis
- Asimptomatska bakteriurija u trudnoći
- Akutni pijelonefritis
- Tifoidna i paratifoidna groznica
- Dentalni apscesi sa celulitisom koji se širi
- Infekcije protetskih zglobova
- Eradikacija infekcije *Helicobacter pylori*
- Lajmska bolest.

Amoksicilin je takođe indikovano za profilaksu endokarditisa.

Potrebno je poštovati zvanične smernice o pravilnoj upotrebi antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odabrana doza leka Amoksicilin HF za lečenje pojedinačne infekcije treba da bude bazirana na:

- očekivanim patogenima i njihovoj očekivanoj osetljivosti na antibakterijske lekove (videti odeljak 4.4)
- težini i mestu infekcije
- godinama starosti, telesnoj masi i bubrežnoj funkciji pacijenta (videti u nastavku teksta).

Trajanje terapije treba da bude određeno tipom infekcije i odgovorom pacijenta, i generalno treba da bude što je moguće kraće. Neke infekcije zahtevaju duže periode lečenja (videti odeljak 4.4. koji se tiče produžene terapije).

Odrasli i deca ≥ 40 kg

Preporučene doze

Indikacija*	Doza*
Akutni bakterijski sinuzitis	250 mg do 500 mg na svakih 8 sati ili 750 mg do 1 g svakih 12 sati
Asimptomatska bakteriurija u trudnoći	
Akutni pijelonefritis	Za teške infekcije 750 mg do 1 g na svakih 8 sati. Akutni cistitis može biti lečen sa 3 g dvaput dnevno jedan dan.
Dentalni apscesi sa celulitisom koji se širi	
Akutni cistitis	500 mg na svakih 8 sati, 750 mg do 1 g na svakih 12 sati
Akutni otitis media	
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	
Akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa	
Vanbolnička pneumonija	500 mg do 1 g na svakih 8 sati
Tifoidna i paratifoidna groznica	500 mg do 2 g na svakih 8 sati
Infekcije proteza zglobova	500 mg do 1 g na svakih 8 sati
Profilaksa endokarditisa	2 g oralno, pojedinačna doza 30 do 60 minuta pre procedure
Eradikacija <i>Helicobacter pylori</i>	750 mg do 1 g dvaput dnevno u kombinaciji sa inhibitorom protonske pumpe (npr. omeprazol, lansoprazol) i drugim antibiotikom (npr. klaritromicin, metronidazol) tokom 7 dana
Lajmska bolest (videti odeljak 4.4)	Rani stadijum: 500 mg do 1 g na svakih 8 sati do maksimalnih 4 g dnevno u podeljenim dozama tokom 14 dana (10 do 21 dan).

	Kasni stadijum (sistemska manifestacija bolesti): 500 mg do 2 g na svakih 8 sati do maksimalnih 6 g dnevno u podeljenim dozama tokom 10 do 30 dana.
*U obzir treba uzeti zvanične terapijske vodiče za svaku indikaciju.	

Deca <40 kg

Deca mogu biti lečena kapsulama leka amoksicilin ili lekom u obliku praška za oralnu suspenziju. Kod dece mlađe od šest meseci života preporučuje se upotreba dostupnog praška za oralnu suspenziju koji kao aktivnu supstancu sadrži amoksicilin.

Deci telesne mase 40 kg ili više treba propisati doziranje kao kod odraslih.

Preporučene doze

Indikacija ⁺	Doza ⁺
Akutni bakterijski sinuzitis	20 do 90 mg/kg/dan u podeljenim dozama*
Akutni otitis media	
Vanbolnička pneumonija	
Akutni cistitis	
Akutni pijelonefritis	
Dentalni apscesi sa celulitisom koji se širi	
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	40 do 90 mg/kg/dan u podeljenim dozama*
Tifoidna i paratifoidna groznica	100 mg/kg/dan u tri podeljene doze
Profilaksa endokarditisa	50 mg/kg oralno, pojedinačna doza 30 do 60 minuta pre procedure
Lajmska bolest (videti odeljak 4.4)	Rani stadijum: 25 do 50 mg/kg/dan u tri podeljene doze tokom 10 do 21 dan. Kasni stadijum (sistemska manifestacija bolesti): 100 mg/kg/dan u tri podeljene doze tokom 10 do 30 dana.
+U obzir treba uzeti zvanične terapijske smernice za svaku indikaciju.	
*Dozni režim dvaput dnevno treba razmotriti samo kada je doza u gornjem opsegu	

Starije osobe

Nije potrebno podešavanje doze.

Oštećenje bubrežne funkcije

Dozu leka podesiti prema stepenu oštećenja bubrežne funkcije (određeno brzinom glomerularne filtracije – GFR)

GFR (mL/min)	Odrasli i deca ≥ 40 kg	Deca <40 kg [#]
Veći od 30	nije neophodno podešavanje doze	nije neophodno podešavanje doze
10 - 30	maksimalno 500 mg dvaput dnevno	15 mg/kg primenjeno dvaput dnevno (maksimalno 500 mg dvaput dnevno)
Manji od 10	maksimalno 500 mg/dan	15 mg/kg primenjeno kao jedna dnevna doza (maksimalno 500 mg)
# U većini slučajeva poželjna je parenteralna terapija		

Pacijenti na hemodijalizi

Amoksicilin se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom.

	Hemodijaliza
Odrasli i deca ≥ 40 kg	500 mg svakih 24 sata Pre hemodijalize treba dati jednu dodatnu dozu od 500 mg. U cilju ponovnog uspostavljanja nivoa leka u cirkulaciji, druga doza od 500 mg treba da se primeni posle hemodijalize.
Deca < 40 kg	15 mg/kg/dan primenjeno kao jedna dnevna doza (maksimalno 500 mg) Pre hemodijalize treba dati jednu dodatnu dozu od 15 mg/kg. U cilju ponovnog uspostavljanja nivoa leka u cirkulaciji, druga doza od 15 mg/kg treba da se primeni posle hemodijalize.

Pacijenti na peritonealnoj dijalizi

Maksimalna doza amoksicilina iznosi 500 mg/dan.

Oštećenje funkcije jetre

Primeniti lek uz oprez i monitoring funkcije jetre u redovnim intervalima (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Način primene

Lek Amoksicilin HF je za oralnu primenu.

Hrana ne utiče na resorpciju leka Amoksicilin HF.

Kapsule treba progutati cele (bez otvaranja) sa dovoljnom količinom vode.

*Terapija može biti započeta paranteralno prema preporukama za doziranje za datu intravensku formulaciju i nastavljena primenom oralnog oblika.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, bilo koji penicilin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Ozbiljne i teške reakcije rane preosetljivosti (npr. anafilaksa) u istoriji bolesti na drugi beta-laktamski lek (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

Pre započinjanja terapije amoksicilinom, potrebno je pažljivo ispitati mogućnost postojanja prethodnih reakcija preosetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge beta-laktamske lekove (videti odeljke 4.3. i 4.8).

Prilikom upotrebe penicilinskih antibiotika prijavljeni su slučajevi ozbiljnih i reakcija preosetljivosti koje potencijalno mogu biti sa smrtnim ishodom (uključujući anafilaktoidne i teške kožne neželjene reakcije). Veća je verovatnoća javljanja ovih reakcija kod pacijenata sa preosetljivošću na penicilin u istoriji bolesti i kod osoba atopijske konstitucije. U slučaju pojave alergijske reakcije, neophodno je odmah prekinuti lečenje amoksicilinom i primeniti adekvatnu terapiju.

Neosetljivi mikroorganizmi

Amoksicilin nije pogodan za terapiju nekih tipova infekcija osim ako je već dokumentovano i poznato da je

patogen osetljiv ili postoji velika verovatnoća da bi primena amoksicilina bila odgovarajuća za lečenje tog patogena (videti odeljak 5.1). Ovo se posebno odnosi na razmatranje terapije kod pacijenata sa infekcijama urinarnog trakta ili teškim infekcijama uha, grla i nosa.

Konvulzije

Konvulzije se mogu javiti kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, kod onih koji dobijaju visoke doze amoksicilina ili kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima (npr. napadi u istoriji bolesti, lečena epilepsija ili poremećaji moždanih ovojnica (videti odeljak 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, doza treba da bude podešena u skladu sa stepenom oštećenja (videti odeljak 4.2).

Kožne reakcije

Pojava generalizovanog eritema praćenog groznicom i pustulama, na početku terapije, može biti simptom akutnog generalizovanog pustuloznog egzantema (AGEP, videti odeljak 4.8). Ova reakcija zahteva prekid terapije amoksicilinom i predstavlja kontraindikaciju za bilo koju sledeću primenu ovog leka.

Amoksicilin treba izbegavati ukoliko se sumnja na infektivnu mononukleozu s obzirom na to da je pojava morbiliformnog osipa povezana sa ovim stanjem nakon primene amoksicilina.

Reakcija Jarisch-Herxheimer

Reakcija *Jarisch-Herxheimer* je primećena nakon primene amoksicilina u terapiji Lajmske bolesti (videti odeljak 4.8). Ona direktno proizilazi iz baktericidne aktivnosti amoksicilina na bakteriju uzročnika Lajmske bolesti, spirohetu *Borrelia burgdorferi*. Pacijente treba uveriti da je ovo česta i obično samoograničavajuća posledica antibiotske terapije Lajmske bolesti.

Prekomerni rast neosetljivih mikroorganizama

Produžena primena može povremeno dovesti do prekomernog rasta neosetljivih mikroorganizama.

Kolitis povezan sa primenom antibiotika prijavljen je sa skoro svim antibakterijskim lekovima, a po težini kliničke slike može varirati od blagog do životno ugrožavajućeg (videti odeljak 4.8). Zbog toga je važno razmotriti ovu dijagnozu kod pacijenata koji prijave dijareju tokom ili neposredno nakon primene bilo kog antibiotika. Ukoliko dođe do kolitisa koji se dovodi u vezu sa primenom antibiotika, terapiju amoksicilinom treba odmah prekinuti, konsultovati lekara i započeti odgovarajuću terapiju. Kontraindikovana je primena antiperistaltičkih lekova.

Produžena terapija

Tokom produžene primene preporučuje se periodično procenjivanje funkcije sistema organa; uključujući bubrežnu i funkciju jetre, kao i hematopoeznu funkciju. Prijavljeni su povišene vrednosti enzima jetre i promene u krvnoj slici (videti odeljak 4.8).

Antikoagulansi

Produženje protrombinskog vremena retko je prijavljeno kod pacijenata koji su primali amoksicilin. Potrebno je sprovesti odgovarajuće praćenje kada su uporedo propisani antikoagulansi. Prilagođavanje doze oralnih antikoagulanasa može biti neophodno u cilju održavanja željenog nivoa antikoagulantnog dejstva (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Kristalurija

Kod pacijenata sa smanjenim izlučivanjem urina, vrlo retko je zapažana kristalurija, prvenstveno pri parenteralnoj primeni. Tokom primene visokih doza amoksicilina, savetuje se održavanje adekvatnog unosa tečnosti i izlučivanja urina, u cilju smanjenja mogućnosti nastanka amoksicilinske kristalurije. Kod pacijenata sa urinarnim kateterom treba redovno proveravati prohodnost katetera (videti odeljke 4.8 i 4.9).

Uticaj na dijagnostičke testove

Povišene koncentracije amoksicilina u serumu i urinu će verovatno uticati na rezultate određenih laboratorijskih testova. Usled visokih koncentracija amoksicilina u urinu, lažno pozitivna očitavanja su česta kod primene hemijskih metoda. Kada se radi testiranje na prisustvo glukoze u urinu tokom terapije amoksicilinom, preporučuju se enzimske glukoza-oksidadze metode. Prisustvo amoksicilina može izmeniti rezultate testa za estriol kod trudnica.

Lek Amoksicilin HF kapsule, tvrde sadrže azo boje, koje mogu izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Probenecid

Ne preporučuje se istovremena primena probenecida. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istovremena primena probenecida sa amoksicilinom može dovesti do povećanja koncentracije i produženja vremena prisustva amoksicilina u krvi.

Alopurinol

Istovremena primena alopurinola tokom terapije amoksicilinom može da poveća verovatnoću razvoja alergijskih kožnih reakcija.

Tetraciklini

Tetraciklini i drugi bakteriostatski lekovi mogu uticati na baktericidno dejstvo amoksicilina.

Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici su u širokoj upotrebi u kliničkoj praksi bez prijave interakcija. Međutim, u literaturi su opisani slučajevi povećanja internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) kod pacijenata na terapiji održavanja acenokumarolom ili varfarinom, a kojima je propisana terapija amoksicilinom. Ako je neophodna istovremena primena ovih lekova, potrebno je pažljivo praćenje protrombinskog vremena ili INR-a pri uvođenju ili obustavljanju amoksicilina. Dodatno, može biti potrebno podešavanje doze oralnih antikoagulanasa (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti ekskreciju metotreksata dovodeći do potencijalnog povećanja toksičnosti.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte u pogledu reproduktivne toksičnosti. Ograničeni podaci o primeni amoksicilina tokom trudnoće kod ljudi ne ukazuju na povećan rizik od kongenitalnih malformacija. Amoksicilin može da se koristi u trudnoći kada potencijalna korist prevazilazi rizik.

Dojenje

Amoksicilin se izlučuje u majčino mleko u malim količinama što za dete znači moguć rizik od senzitivizacije. Posledično, moguća je pojava dijareje i gljivične infekcije mukoznih membrane kod odojčeta, zbog čega će dojenje možda morati da se prekine. Amoksicilin se može primeniti tokom dojenja samo nakon procene odnosa koristi i rizika od strane nadležnog lekara.

Plodnost

Nema podataka o uticaju amoksicilina na plodnost kod ljudi. Studije reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu pokazale nikakav uticaj na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanje mašinama. Ipak, mogu se javiti neželjene reakcije (npr. alergijske reakcije, vrtoglavica, konvulzije) koje mogu uticati na

spособnost upravljanja vozilom i rukovanje mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su dijareja, mučnina i kožni osip.

U nastavku su, prema MedDRA klasifikaciji sistema organa, prikazana neželjena dejstva iz kliničkih studija i post-marketinškog praćenja amoksicilina.

Neželjena dejstva amoksicilina rangirana su prema organskom sistemu i učestalosti javljanja na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije

Veoma retko: mukokutana kandidijaza

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Veoma retko: reverzibilna leukopenija (uključujući tešku neutropeniju ili agranulocitozu), reverzibilna trombocitopenija i hemolitička anemija. Produženo vreme krvarenja i protrombinskog vremena (videti odeljak 4.4)

Poremećaji imunskog sistema

Veoma retko: teški oblici alergijskih reakcija uključujući angioneurotski edem, anafilaksu, serumsku bolest i hipersenzitivni vaskulitis (videti odeljak 4.4).

Nepoznata učestalost: *Jarisch-Herxheimer* reakcija (videti odeljak 4.4).

Poremećaji nervnog sistema

Veoma retko: hiperkinezija, vrtoglavica i konvulzije (videti odeljak 4.4).

Gastrointestinalni poremećaji

Podaci iz kliničkih studija

*Često: dijareja i nauzeja.

*Povremeno: povraćanje.

Postmarketinški podaci

Veoma retko: kolitis izazvan antibioticima (uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragični kolitis) (videti odeljak 4.4). Crn, dlakav jezik (*lingua villosa nigra*).

Hepatobilijarni poremećaji

Veoma retko: hepatitis i holestatski ikterus. Umereno povećanje vrednosti AST i/ili ALT.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Podaci iz kliničkih studija

*Često: kožna ospa.

*Povremeno: urtikarija i pruritus

Postmarketinški podaci

Veoma retko: kožne reakcije kao što su *erythema multiforme*, *Stevens Johnson*-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozni i ekfolijativni dermatitis akutna generalizovana egzematозна pustuloza (videti odeljak 4.4) i reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima – *DRESS* sindrom.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Veoma retko: intersticijalni nefritis, kristaluriya (videti odeljke 4.4 i 4.9).

*Incidenca navedenih neželjenih događaja izvedena je iz kliničkih studija koje su obuhvatile ukupno oko 6000 odraslih i pedijatrijskih pacijenata na terapiji amoksicilinom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci predoziranja

Mogu da se jave gastrointestinalni simptomi (kao što su mučnina, povraćanje i dijareja) i poremećaj balansa tečnosti i elektrolita. Zapažena je amoksicilinska kristaluriya koja je u nekim slučajevima dovela do bubrežne insuficijencije. Konvulzije se mogu javiti kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom ili kod onih koji su na terapiji visokim dozama leka (videti odeljke 4.4. i 4.8).

Terapija intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi se mogu lečiti simptomatski, sa posebnom pažnjom na balans vode i elektrolita. Amoksicilin može da se ukloni iz cirkulacije hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: penicilini širokog spektra
ATC šifra: J01CA04

Mehanizam delovanja

Amoksicilin je polusintetski penicilin (beta-laktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (često se nazivaju penicilin-vezujući proteini, eng. PBPs) u biosintezi bakterijskog peptidoglikana, integralnog strukturnog elementa bakterijskog ćelijskog zida. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do slabljenja ćelijskog zida, što je obično praćeno ćelijskom lizom i smrću ćelije.

Amoksicilin je osetljiv na degradaciju beta-laktamazama, proizvedenih od strane rezistentnih bakterija i zbog toga spektar dejstva samog amoksicilina ne uključuje organizme koji proizvode ove enzime.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Vreme izloženosti koncentracijama većim od minimalne inhibitorne koncentracije ($T > \text{MIK}$) se smatra najznačajnijim faktorom efikasnosti amoksicilina.

Mehanizmi rezistencije

Glavni mehanizmi rezistencije na amoksicilin su:

- inaktivacija bakterijskim beta-laktamazama,
- izmena PBPs, što smanjuje afinitet antibakterijskog leka za ciljnu strukturu.

Nepropustljivost bakterija ili mehanizmi efluks pumpe, mogu izazvati ili doprineti bakterijskoj rezistenciji, pogotovu kod Gram-negativnih bakterija.

Granične vrednosti

Granične vrednosti minimalnih inhibitornih koncentracija za amoksisilin (MIK) prikazane su prema Evropskoj komisiji za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (eng. *European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing (EUCAST)*) - verzija 5.0).

Mikroorganizam	MIK granična vrednost (mg/L)	
	Osetljiv ≤	Rezistentan >
<i>Enterobacteriaceae</i>	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Beleška ²	Beleška ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
<i>Streptococcus</i> grupe A, B, C i G	Beleška ⁴	Beleška ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Beleška ⁵	Beleška ⁵
<i>Viridans</i> grupa streptokoka	0.5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Beleška ⁷	Beleška ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.125	1
Gram-pozitivni anaerobi izuzev <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Gram-negativni anaerobi ⁸	0.5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Granične vrednosti osetljivosti nezavisne od vrste ¹⁰	2	8

1 Divlji sojevi (*wild type*) *Enterobacteriaceae* su kategorizovani kao osetljivi na aminopeniciline. Neke zemlje preferiraju da divlje sojeve *E.coli* i *P. mirabilis* kategorizuju kao intermedijerno osetljive. Kada je ovo slučaj, koristiti MIK granične vrednosti $S \leq 0,5$ mg/L.

2 Većina stafilokoka proizvodi penicilinaze, koje su rezistentne na amoksisilin. Meticilin-rezistentni izolati su, sa par izuzetaka, rezistentni na sve beta-laktamske lekove.

3 Osetljivost na amoksisilin može biti izvedena iz osetljivosti na ampicilin.

4 Osetljivost streptokoka grupe A, B, C i G na peniciline se zaključuje iz osetljivosti na benzilpenicilin.

5 Granične vrednosti se odnose samo na ne-meningitisne izolate. Za izolate kategorisane kao intermedijerno osetljive na ampicilin izbegavati oralnu primenu amoksicilina. Osetljivost se zaključuje iz MIK granične vrednosti na ampicilin.

6 Granične vrednosti su bazirane na intravenskoj primeni. Beta-laktamaza pozitivni izolati treba da se prijave kao rezistentni.

7 Bakterije koje proizvode beta-laktamaze treba da se prijave kao rezistentne.

8 Osetljivost na amoksisilin se može zaključiti iz osetljivosti na benzilpenicilin.

9 Granične vrednosti su bazirane na epidemiološkim graničnim vrednostima (ECOFFs), koje razlikuju izolate divljih sojeva od onih sa smanjenom osetljivošću.

10 Granične vrednosti osetljivosti nezavisne od vrste su bazirane na dozama od najmanje 0,5 g x 3 ili 4 doze dnevno (1,5 do 2 g/dan).

Prevalenca rezistencije može da varira kako geografski, tako i sa vremenom kod određenih vrsta mikroorganizama, te su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, posebno pri lečenju teških infekcija. Prema potrebi, treba potražiti savet stručnjaka ukoliko je lokalna prevalenca rezistencije takva da je korist od primene leka kod pojedinih tipova infekcija diskutabilna.

In vitro osetljivost mikroorganizama na amoksicilin

Često osetljive vrste

Gram-pozitivni aerobi

Enterococcus faecalis

Beta-hemolitičke streptokoke (grupe A, B, C i G)

Listeria monocytogenes

Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem

Gram-negativni aerobi

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Helicobacter pylori

Proteus mirabilis

Salmonella typhi

Salmonella paratyphi

Pasteurella multocida

Gram-pozitivni aerobi

Koagulaza negativne stafilokoke

Staphylococcus aureus £

Streptococcus pneumoniae

Viridans grupa streptokoka

Gram-pozitivni anaerobi

Clostridium spp.

Gram-negativni anaerobi

Fusobacterium spp.

Ostali

Borrelia burgdorferi

Prirodno rezistentni mikroorganizmi+

Gram-pozitivni aerobi

Enterococcus faecium+

Gram-negativni aerobi

Acinetobacter spp.

Enterobacter spp.

Klebsiella spp.

Pseudomonas spp.

Gram-negativni anaerobi

Bacteroides spp. (mnogi sojevi *Bacteroides fragillis* su rezistentni).

Ostali

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

+ Prirodno intermedijerno osetljivi u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije.

£ Skoro svi *S.aureus* su rezistentni na amoksicilin usled sinteze penicilinaze. Dodatno, svi meticilin-rezistentni sojevi su rezistentni na amoksicilin.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Amoksisicilin u potpunosti disosuje u vodenom rastvoru pri fiziološkoj pH. Dobro se i brzo resorbuje posle oralne primene. Nakon oralne primene, bioraspoloživost amoksisicilina je oko 70%. Vreme do postizanja maksimalne plazma koncentracije (T_{max}) je približno 1 sat.

Farmakokinetički rezultati za studiju, u kojoj je doza amoksisicilina od 250 mg 3 puta dnevno bila primenjena, na prazan stomak, grupi zdravih dobrovoljaca, prikazani su ispod.

C_{max} (mikrogram/mL)	T_{max}^* (h)	PIK _(0-24h) (mikrogram.h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1,0-2,0)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
*mediana (raspon)			

U rasponu od 250 do 3000 mg bioraspoloživost je linearna proporcionalno dozi (mereno kroz C_{max} i PIK).

Na resorpciju ne utiče istovremeno uzimanje hrane.

Hemodijaliza se može koristiti za eliminaciju amoksisicilina.

Distribucija

Oko 18% ukupnog amoksisicilina u plazmi je vezano za proteine i volumen distribucije je oko 0,3 do 0,4 L/kg. Nakon intravenske primene, amoksisicilin se može naći u žučnoj kesi, abdominalnom tkivu, koži, masnom tkivu, mišićnom tkivu, sinovijalnoj i peritonealnoj tečnosti, žuči i gnoju. Amoksisicilin se ne distribuira adekvatno u cerebrospinalnu tečnost.

Iz studija na životinjama ne postoje dokazi o značajnom zadržavanju u tkivu iz materijala uzetog za uzorkovanje leka. Amoksisicilin se, kao i većina penicilina, može naći u majčinom mleku (videti odeljak 4.6). Amoksisicilin prolazi kroz placentalnu barijeru (videti odeljak 4.6).

Biotransformacija

Amoksisicilin se delimično ekskretuje u urin kao inaktivna peniciloińska kiselina u količinama ekvivalentnim do 10 do 25% od inicijalne doze.

Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksisicilina je preko bubrega.

Srednje poluvreme eliminacije amoksisicilina je oko 1 sat i srednji ukupni klirens oko 25 L/satu kod zdravih dobrovoljaca. Oko 60 do 70% amoksisicilina se izlučuje nepromenjeno u urin tokom prvih 6 sati nakon primene pojedinačne doze od 250 mg ili 500 mg amoksisicilina. Razne studije pokazale su da je urinarna ekskrecija amoksisicilina u periodu od 24 h 50-85%.

Istovremena primena sa probenecidom produžava ekskreciju amoksisicilina (videti odeljak 4.5).

Starost

Poluvreme eliminacije amoksisicilina je slično kod dece uzrasta oko 3 meseca do 2 godine i starije dece i odraslih. Kod jako male dece (uključujući pretermijsku novorođenčad) u prvoj nedelji života interval primene ne treba da prekorači primenu dvaput dnevno usled nezrelosti bubrežnog puta eliminacije. S obzirom na to da kod starijih pacijenata postoji veća verovatnoća da imaju smanjenu bubrežnu funkciju, treba obratiti pažnju na izbor doze, a može biti korisno praćenje bubrežne funkcije.

Pol

Nakon oralne primene amoksisicilina zdravim dobrovoljcima muškog i ženskog pola, zaključeno je da pol nema značajnog uticaja na farmakokinetiku amoksisicilina.

Oštećenje bubrega

Ukupni klirens amoksicilina iz seruma se smanjuje proporcionalno sa smanjenjem bubrežne funkcije (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje jetre

Pacijentima sa oštećenjem jetre treba pažljivo odabrati dozu i redovno pratiti njenu funkciju.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na osnovu ispitivanja farmakološke bezbednosti, toksičnosti kod ponovljenog doziranja, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Ispitivanja karcinogenosti nisu sprovedena za amoksicilin.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Amoksicilin HF, kapsule, tvrde, 250 mg:

- Magnezijum-stearat
- Celuloza, mikrokristalna (Avicel PH 102)

Omotač kapsule: Tvrda želatinska kapsula No 2:

Tvrda želatinska kapsula proizvođača Lukaps:

Kapa kapsule: Titan-dioksid E 171 C.I.77891; Quinoline yellow E 104 C.I.47005; Azorubin E 122 C.I.14720; Patent blue E 131 C.I.42051; Brilliant black E 151 C.I.28440

Telo kapsule: Titan-dioksid E 171 C.I.77891; Quinoline yellow E 104 C.I.47005

Tvrda želatinska kapsula proizvođača Capsugel i Suheung:

Kapa kapsule: Titan-dioksid E 171 C.I.77891; Quinoline yellow E 104 C.I.47005; Indigo carmine-FD&C Blue 2 E 132 C.I.73015

Telo kapsule: Titan-dioksid E 171 C.I.77891; Quinoline yellow E 104 C.I.47005

Amoksicilin HF, kapsule, tvrde, 500 mg:

- Magnezijum-stearat
- Celuloza, mikrokristalna (Avicel PH 102)

Omotač kapsule: Tvrda želatinska kapsula N^o 0

Tvrda želatinska kapsula proizvođača Lukaps:

Kapa kapsule: Titan-dioksid E 171 C.I.77891; Azorubin E 122 C.I.14720; Quinoline yellow E 104 C.I.47005; Ponceau 4R E 124 C.I.16255

Telo kapsule: Titan-dioksid E 171 C.I.77891; FeO yellow E 172 C.I.77492

Tvrda želatinska kapsula proizvođača Capsugel i Suheung:

Kapa kapsule: Titan-dioksid E 171 C.I.77891; Azorubin E 122 C.I.14720; Sunset yellow FCF-FD&C Yellow 6 E 110 C.I. 15985

Telo kapsule: Titan-dioksid E 171 C.I.77891; Yellow iron oxide E 172 C.I.77492

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera sa po 8 kapsula (ukupno 16 kapsula) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb
Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Amoksicilin HF; 250 mg; kapsule, tvrde: 515-01-00671-18-002

Amoksicilin HF; 500 mg; kapsule, tvrde: 515-01-00672-18-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 09.12.1992.

Datum obnove dozvole: 13.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.