

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Amoxicillin Remedica. kapsula, tvrda, 500 mg
Pakovanje: blister, 2 x 8 kapsula, tvrdih

Proizvođač: **REMEDICA LTD**
Adresa: **Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, Limassol, Kipar**
Podnosilac zahteva: **FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD**
Adresa: **Mirijeovski bulevar 3, Beograd**

1. IME LEKA

Amoxicillin Remedica, 500 mg, kapsula, tvrda

INN: amoksicilin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tvrda kapsula sadrži 500 mg amoksicilina (u obliku amoksicilin-trihidrata).
Za listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Beo do bledožut prašak u dvodelnim, dvobojnim, neprovidnim želatinskim kapsulama veličine 0. Kapica kapsule je crvene, a telo narandžaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Amoxicillin Remedica je indikovano za lečenje sledećih infekcija kod odraslih i dece (videti odeljke 4.2, 4.4, i 5.1):

- akutni bakterijski sinuzitis;
- akutni otitis media;
- akutni streptokokni tonzilitis i faringitis;
- akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa;
- vanbolnička pneumonija;
- akutni cistitis;
- asimptomatska bakteriurija u trudnoći;
- akutni pijelonefritis;
- tifoidna i paratifoidna groznica;
- dentalni apscesi sa celulitisom koji se širi;
- infekcije proteza zglobova;
- eradikacija infekcije *Helicobacter pylori*;
- Lajmska bolest.

Amoksicilin Remedica je takođe indikovano za profilaksu endokarditisa.

U obzir treba uzeti zvanične preporuke za upotrebu antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odabrana doza leka Amoxicillin Remedica za lečenje pojedinačne infekcije treba da bude bazirana na:

- očekivanim patogenima i njihovoj očekivanoj osetljivosti na antibakterijske lekove (videti odeljak 4.4);

Broj rešenja: 515-01-04289-15-001 od 18.10.2016. za lek Amoxicillin Remedica, kapsule, tvrde, 16 x (500mg)

- težini i mestu infekcije;
- godinama starosti, telesnoj masi i bubrežnoj funkciji pacijenta; kako je i prikazano ispod.

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. u vezi produžene terapije).

Odrasli i deca ≥ 40 kg

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	
Dentalni apscesi sa celulitisom koji se širi	Za teške infekcije 750 mg do 1 g na svakih 8 sati. Akutni cistitis može biti lečen sa 3 g dvaput dnevno jedan dan.
Akutni cistitis	
Akutni otitis media	500 mg na svakih 8 sati, 750 mg do 1 g na svakih 12 sati Za teške infekcije 750 mg do 1 g na svakih 8 sati tokom 10 dana.
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	
Akutna egacerbacija 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 protonске 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

Broj rešenja: 515-01-04289-15-001 od 18.10.2016. za lek Amoxicillin Remedica, kapsule, tvrde, 16 x (500mg)

Deca mogu biti lečena kapsulama leka amoksicilin, disperzibilnim tabletama za suspenziju, ili lekom u obliku praška za oralnu suspenziju.

Za decu mlađu od šest meseci preporučuje se primena amoksicilina u obliku suspenzije. 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 vodiče za svaku indikaciju.	
*Dozni režim dvaput dnevno treba razmotriti samo kada je doza u gornjem opsegu.	

Starije osobe

Ne smatra se da je neophodno podešavanje doze.

Oštećenje bubrega

GFR (mL/min)	Odrasli i deca ≥ 40 kg	Deca < 40 kg [#]

veći od 30	nije neophodno podešavanje doze	nije neophodno podešavanje doze
10 do 30	maksimum 500 mg dvaput dnevno	15 mg/kg primenjeno dvaput dnevno (maksimum 500 mg dvaput dnevno)
manji od 10	maksimum 500 mg/dan	15 mg/kg primenjeno kao jedna dnevna doza (maksimum 500 mg)
#U većini slučajeva, poželjna je parenteralna terapija.		

Pacijenti na hemodijalizi

Amoksicilin se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom.

	Hemodijaliza
Odrasli i deca \geq 40 kg	15 mg/kg/dan primenjeno kao jedna dnevna doza 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

Maksimum je 500 mg amoksicilina na dan.

Oštećenje jetre

Treba biti oprezan u doziranju i pratiti funkciju jetre u regularnim intervalima (videti odeljke 4.4. i 4.8).

Način primene

Lek Amoxicillin Remedica je za oralnu primenu.

Hrana ne utiče na apsorpciju leka Amoxicillin Remedica.

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

Broj rešenja: 515-01-04289-15-001 od 18.10.2016. za lek Amoxicillin Remedica, kapsule, tvrde, 16 x (500mg)

Kapsule treba progutati sa vodom bez otvaranja.

4.3. Kontraindikacije

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

Ozbiljne reakcije rane preosetljivosti (npr. anafilaksa) u anamnezi 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).

Postoje izveštaji o ozbiljnim i povremeno fatalnim reakcijama preosetljivosti (anafilaktoidnim reakcijama) kod pacijenata na terapiji penicilinima. Veća je verovatnoća javljanja ovih reakcija kod pacijenata sa preosetljivošću na penicilin u anamnezi i kod atopičara. Ako se alergijska reakcija javi, terapiju amoksicilinom treba prekinuti i započeti odgovarajuću alternativnu terapiju.

Neosetljivi mikroorganizmi

Amoksicilin nije pogodan za terapiju nekih tipova infekcija osim ako je već dokumentovano i poznato da je patogen osetljiv na lek 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 ili kod onih koji dobijaju visoke doze ili kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima (npr. napadi u anamnezi, lečena epilepsija ili poremećaji na nivou moždanih ovojnica (videti odeljak 4.8)).

Oštećenje bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem 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

Broj rešenja: 515-01-04289-15-001 od 18.10.2016. za lek Amoxicillin Remedica, kapsule, tvrde, 16 x (500mg)

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). Rezultat je direktno 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 i može se kretati od blagog do opasnog po život (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. U ovom slučaju su kontraindikovani antiperistaltici.

Produžena terapija

Tokom produžene primene preporučuje se periodično procenjivanje funkcije sistema organa; uključujući bubrežnu i funkciju jetre, kao i hematopoeznu funkciju. Prijavljeni su povišeni nivoi 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 amoksicilinske kristalurije. Kod pacijenata sa urinarnim kateterom treba redovno proveravati prohodnost katetera (videti odeljke 4.8. i 4.9).

Uticaj na dijagnostičke testove

Povišeni nivoi 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 enzimске metode glukoza-oksidadze.

Prisustvo amoksicilina može izmeniti rezultate testa za estriol kod trudnica.

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

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

Tetraciklini

Tetraciklini i drugi bakteriostatski lekovi mogu izmeniti baktericidno dejstvo amoksicilina.

Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici su bili u širokoj upotrebi bez prijave interakcija. Međutim, u literaturi su opisani slučajevi povećanja internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) kod pacijenata na terapiji održavanja acenokumarolom ili varfarinom, i kojima je propisana terapija amoksicilinom. Ako je neophodna uporedna primena, potrebno je pažljivo praćenje protrombinskog vremena ili internacionalnog normalizovanog odnosa 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 sa amoksicilinom 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 potencijalne koristi nadvladavaju potencijalne rizike povezane sa terapijom.

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 možda morati da se prekine dojenje. Amoksicilin treba primeniti tokom dojenja samo nakon procene odnosa koristi i rizika od strane nadležnog lekara.

Plodnost

Nema podataka o uticaju amoksicilina na plodnost kod ljudi. Ispitivanja reproduktivnosti na životinjama nisu pokazala uticaj na plodnost.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

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

Sledeća terminologija je korišćena u cilju klasifikacije pojave neželjenih reakcija:

veoma česta ($\geq 1/10$),

česta ($\geq 1/100, < 1/10$),

povremena ($\geq 1/1000, < 1/100$),

retka ($\geq 1/10,000, < 1/1000$),

veoma retka ($< 1/10,000$),

nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije

Broj rešenja: 515-01-04289-15-001 od 18.10.2016. za lek Amoxicillin Remedica, kapsule, tvrde, 16 x (500mg)

Veoma retka	Mukokutana kandidijaza.
<u>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema</u>	
Veoma retka	Reverzibilna leukopenija (uključujući tešku neutropeniju ili agranulocitozu), reverzibilna trombocitopenija i hemolitička anemija. Produženje vremena krvarenja i protrombinskog vremena (videti odeljak 4.4).
<u>Imunološki poremećaji</u>	
Veoma retka	Teške alergijske reakcije, uključujući angioneurotski edem, anafilaksu, serumsku bolest i hipersenzitivni vaskulitis (videti odeljak 4.4).
Nepoznata	<i>Jarisch-Herxheimer</i> reakcija (videti odeljak 4.4).
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>	
Veoma retka	Hiperkinezija, vrtoglavica i konvulzije (videti odeljak 4.4).
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>	
<i>Podaci iz kliničkih studija</i>	
Česta*	Dijareja i mučnina.
Povremena*	Povraćanje.
<i>Post-marketinški podaci</i>	
Veoma retka	Kolitis povezan sa primenom antibiotika (uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragijski kolitis, videti odeljak 4.4). Crni dlakavi jezik.
<u>Hepatobilijarni poremećaji</u>	
Veoma retka	Hepatitis i holestatska žutica. Umeren porast AST i/ili ALT.
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>	
<i>Podaci iz kliničkih studija</i>	
Česta*	Kožni osip.
Povremena*	Urtikarija i pruritus.

<i>Post-marketingški podaci</i>	
Veoma retka	Kožne reakcije kao što su <i>erythema multiforme</i> , <i>Stevens-Johnson</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozni i ekfolijativni dermatitis i akutni generalizovani pustulozni egzantem (AGEP) (videti odeljak 4.4).
<u>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog trakta</u>	
Veoma retka	Intersticijalni nefritis. Kristalurija (videti odeljke 4.4. i 4.9).
*Incidenca ovih neželjenih reakcija je izvedena iz kliničkih studija koje su uključivale ukupno oko 6000 odraslih osoba i pedijatrijske pacijente koji su uzimali amoksicilin.	

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. Preoziranje

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 tretirati simptomatski, sa 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 kod: 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 amoksicilin (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 \leq	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>Helicobater pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Granične vrednosti osetljivosti nezavisne od vrste ¹⁰	2	8
<p>¹ Divlji sojevi (<i>wild type</i>) <i>Enterobacteriaceae</i> su kategorizovani kao osetljivi na aminopeniciline. Neke zemlje preferiraju da divlje sojeve <i>E.coli</i> i <i>P. mirabilis</i> kategorizuju kao intermedijerno osetljive. Kada je ovo slučaj, koristiti MIK granične vrednosti $S \leq 0,5$ mg/L.</p> <p>² Većina stafilokoka proizvodi penicilinaze, koje su rezistentne na amoksicilin. Meticilin-rezistentni izolati su, sa par izuzetaka, rezistentni na sve beta-laktamske lekove.</p> <p>³ Osetljivost na amoksicilin može biti izvedena iz osetljivosti na ampicilin.</p> <p>⁴ Osetljivost streptokoka grupe A, B, C i G na peniciline se zaključuje iz osetljivosti na benzilpenicilin.</p> <p>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.</p> <p>⁶ Granične vrednosti su bazirane na intravenskoj primeni. Beta-laktamaza pozitivni izolati treba da se prijave kao rezistentni.</p> <p>⁷ Bakterije koje proizvode beta-laktamaze treba da se prijave kao rezistentne.</p> <p>⁸ Osetljivost na amoksicilin se može zaključiti iz osetljivosti na benzilpenicilin.</p> <p>⁹ Granične vrednosti su bazirane na epidemiološkim graničnim vrednostima (ECOFFs), koje razlikuju izolate divljih sojeva od onih sa smanjenom osetljivošću.</p> <p>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).</p>		

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

<p><i>Enterococcus faecalis</i> Beta-hemolitičke streptokoke (grupe A, B, C i G) <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p>Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem</p>
<p><u>Gram-negativni aerobi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Pasteurella multocida</i></p>
<p><u>Gram-pozitivni aerobi</u> Koagulaza negativne stafilokoke <i>Staphylococcus aureus</i>[‡] <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans grupa streptokoka</p>
<p><u>Gram-pozitivni anaerobi</u> <i>Clostridium spp.</i></p>
<p><u>Gram-negativni anaerobi</u> <i>Fusobacterium spp.</i></p>
<p><u>Ostali</u> <i>Borrelia burgdorferi</i></p>
<p>Prirodno rezistentni mikroorganizmi⁺</p>
<p><u>Gram-pozitivni aerobi</u> <i>Enterococcus faecium</i>⁺</p>
<p><u>Gram-negativni aerobi</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i></p>
<p>Gram-negativni anaerobi <i>Bacteroides spp.</i> (mnogi sojevi <i>Bacteroides fragillis</i> su rezistentni).</p>
<p>Ostali <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i></p>
<p>⁺ Prirodno intermedijerno osetljivi u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije. [‡] Skoro svi <i>S.aureus</i> su rezistentni na amoksicilin usled sinteze penicilinaze. Dodatno, svi meticilin-rezistentni sojevi su rezistentni na amoksicilin.</p>

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Amoksisicilin u potpunosti disosuje u vodenom rastvoru pri fiziološkoj pH. Dobro se i brzo apsorbuje 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}	T_{max}^*	PIK _(0-24 h)	$T_{1/2}$
(mikrogram/mL)	(h)	(mikrogram.h/mL)	(h)
3,3 ± 1,12	1,5 (1,0-2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
*Mediana (raspon)			

U rasponu od 250 do 3000 mg bioraspoloživost je linearna proporcionalno dozi (mereno kroz C_{max} i PIK). Na apsorpciju 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% amoksicilina se izlučuje nepromenjeno u urin tokom prvih 6 sati nakon primene pojedinačne doze od 250 mg ili 500 mg amoksicilina. Razne studije pokazale su da je urinarna ekskrecija amoksicilina u periodu od 24 h 50-85%.

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

Starost

Poluvreme eliminacije amoksicilina je slično kod dece starosti 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 stariji pacijenti imaju veću verovatnoću da im je smanjena bubrežna funkcija, treba obratiti pažnju na izbor doze, i može biti korisno praćenje bubrežne funkcije.

Pol

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

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

Punjenje kapsule:
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat.

Kapa kapsule:

Broj rešenja: 515-01-04289-15-001 od 18.10.2016. za lek Amoxicillin Remedica, kapsule, tvrde, 16 x (500mg)

brilliant blue FCF-FD&C Blue 1;
D&C Red 22;
D&C Red 33;
titan-dioksid;
sunset Yellow FCF-FD&C Yellow 6;
želatin.

Telo kapsule:
brilliant blue FCF-FD&C Blue 1;
D&C Red 22;
titan-dioksid;
sunset Yellow FCF-FD&C Yellow 6 (E110);
želatin.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.
Čuvati lek van domašaja dece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je blister PVC/PE/PVDC sa Al folijom, u kome se nalazi 8 kapsula, tvrdih.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 16 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

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

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd.

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj rešenja: 515-01-04289-15-001 od 18.10.2016. za lek Amoxicillin Remedica, kapsule, tvrde, 16 x (500mg)

Broj prve dozvole: 560/2005/12
Broj prve obnove dozvole: 515-01-04289-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole: 21.11.2005.

Datum prve obnove dozvole: 18.10.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2016.