

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, 250 mg, kapsule, tvrde:

Jedna kapsula, tvrda sadrži:

amoksicilin 250 mg (u obliku amoksicilin, trihidrata)

Amoksicilin HF, 500 mg, kapsule, tvrde:

Jedna kapsula, tvrda sadrži:

amoksicilin 500 mg (u obliku amoksicilin, trihidrata)

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: boje Azorubin, *carmoisine* (E 122) i *Sunset yellow FCF* (E 110).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Amoksicilin HF, 250 mg, kapsule, tvrde

Kapsula, tvrda.

Neprovidna, dvodelna želatinska kapsula N°2. Kapa kapsule je tamnozelene 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, 500 mg, kapsule, tvrde

Kapsula, tvrda.

Neprovidna, dvodelna želatinska kapsula N°0. Kapa 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 (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1):

- Akutni bakterijski sinuzitis
- Akutni otitis media
- Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis
- Akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa/ akutne egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća
- Vanbolnički stečena pneumonija
- Akutni cistitis
- Asimptomatska bakteriurija u trudnoći
- Akutni pijelonefritis
- Tifoidna i paratifoidna groznica

- Dentalni apscesi sa celulitisom koji se širi
- Infekcije veštačkih 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

Prilikom odabira doze leka Amoksicilin HF u terapiji pojedinačne infekcije potrebno je uzeti u obzir sledeće:

- očekivane patogene i njihovu osetljivost na antibakterijske lekove (*Videti odeljak 4.4*)
- težinu i lokalizaciju infekcije
- uzrast, telesnu masu i funkciju bubrega pacijenta, u skladu sa dole navedenim podacima.

Trajanje terapije treba odrediti prema vrsti infekcije i odgovoru pacijenta, i generalno treba da bude što je moguće kraće. Neke infekcije zahtevaju duži period 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	
Dentalni apscesi sa celulitisom koji se širi	Za teške infekcije 750 mg do 1 g svakih 8 sati. Akutni cistitis se može lečiti dozom po 3 g dvaput dnevno tokom jednog dana.
Akutni cistitis	
Akutni otitis media	500 mg na svakih 8 sati, 750 mg do 1 g svakih 12 sati Za teške infekcije 750 mg do 1 g svakih 8 sati tokom 10 dana
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 veštačkog zgloba	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 svakih 8 sati do maksimalnih 6 g dnevno u podeljenim dozama tokom 10 do 30 dana.
*Potrebno je uzeti u obzir zvanične smernice za terapiju svake indikacije.	

Deca <40 kg

Deca mogu biti lečena lekom Amoksicilin HF, kapsule, tvrde ili lekom Amoksicilin HF, granule za oralnu suspenziju.

Kod male dece (mlađe od šest godina) preporučuje se upotreba granula za oralnu suspenziju.

Za decu telesne mase 40 kg ili više propisuju se doze kao kod odraslih.

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 oralnim putem, pojedinačna doza 30 do 60 minuta pre procedure
Lajmska bolest (videti odeljak 4.4)	Rani stadijum: 25 do 50 mg/kg/dan u tri pojedinačne doze tokom 10 do 21 dan. Kasni stadijum (sistemska manifestacija bolesti): 100 mg/kg/dan u tri pojedinačne doze tokom 10 do 30 dana.
+ Potrebno je uzeti u obzir zvanične smernice za terapiju svake indikacije.	
*Doziranje od dva puta dnevno je potrebno razmotriti kada se primenjuje velika doza.	

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije bubrega

GFR (mL/min)	Odrasli i deca ≥ 40 kg	Deca <40 kg [#]
Veći od 30	nije neophodno prilagođavanje doze	nije neophodno prilagođavanje doze
10 - 30	Maksimalna doza je 500 mg dva puta dnevno	15 mg/kg dva puta dnevno (maksimalna doza je 500 mg dva puta dnevno)
Manji od 10	Maksimalna doza je 500 mg/dan	15 mg/kg primenjeno kao jedna dnevna doza (maksimalno 500 mg)
# U većini slučajeva prednost se daje parenteralnoj terapiji		

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. Kako bi se ponovo uspostavile odgovarajuće koncentracije leka u cirkulaciji, nakon hemodijalize je potrebno primeniti još

	jednu dozu od 500 mg.
Deca <40 kg	15 mg/kg/dan primenjeno kao jedna dnevna doza (maksimalna doza je 500 mg) Pre hemodijalize treba dati jednu dodatnu dozu od 15 mg/kg. Kako bi se ponovo uspostavile odgovarajuće koncentracije leka u cirkulaciji, nakon hemodijalize je potrebno primeniti još jednu dozu od 15 mg/kg.

Pacijenti na peritonealnoj dijalizi

Maksimalna doza amoksicilina iznosi 500 mg/dan.

Oštećenje funkcije jetre

Lek primeniti uz oprez i pratiti funkciju jetre u redovnim vremenskim intervalima (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Način primene

Lek Amoksicilin HF, kapsule, tvrde, namenjen je za oralnu primenu.

Hrana ne utiče na resorpciju leka Amoksicilin HF.

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

Kod pacijenata koji nisu u mogućnosti da progutaju kapsule, koristiti druge farmaceutske oblike amoksicilina dostupne na tržištu Republike Srbije.

*Terapija se može započeti primenom parenteralnog oblika u skladu sa preporukama za doziranje za datu intravensku formulaciju i zatim se može nastaviti sa 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 na drugi beta-laktamski lek (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.

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).

Kod pacijenata koji su primali beta-laktamske antibiotike prijavljeni su slučajevi ozbiljnih reakcija preosetljivosti (uključujući anafilaktoidne i teške kožne neželjene reakcije) koji su povremeno bili sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.3). Veća je verovatnoća javljanja ovih reakcija kod pacijenata sa preosetljivošću na penicilin u anamnezi i kod osoba atopijske konstitucije. Reakcije preosetljivosti mogu napredovati do *Kounis* sindroma, ozbiljne alergijske reakcije koja može izazvati infarkt miokarda. Simptomi takvih reakcija mogu uključivati bol u grudima koji se javljaju u kombinaciji sa alergijskom reakcijom na amoksicilin (videti odeljak 4.8). Lekom izazvan sindrom enterokolitisa (engl. *Drug induced enterokolitis syndrome*, DIES) je često prijavljiv kod dece koja su primala amoksicilin (videti odeljak 4.8). DIES je alergijska reakcija sa glavnim simptomom prolongiranog povraćanja (1-4 sata nakon uzimanja leka) bez pojave alergije ili respiratornih simptoma. Ostali simptomi mogu biti abdominalni bol, letargija, dijareja, hipotenzija ili leukocitoza sa neutrofilijom. U težim slučajevima lekom izazvan sindrom enterokolitisa može napredovati do šoka. U slučaju pojave alergijske reakcije, neophodno je odmah prekinuti lečenje amoksicilinom i primeniti adekvatnu terapiju.

Neosetljivi mikroorganizmi

Amoksisicilin 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 amoksisicilina 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 funkcijom bubrega, kod onih koji dobijaju velike doze amoksisicilina ili kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima (npr. napadi u anamnezi, 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).

Reakcije na koži

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 amoksisicilinom i predstavlja kontraindikaciju za bilo koju sledeću primenu ovog leka.

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

Reakcija Jarisch-Herxheimer

Reakcija *Jarisch-Herxheimer* je primećena nakon primene amoksisicilina u terapiji Lajmske bolesti (videti odeljak 4.8). Ona direktno proizilazi iz baktericidne aktivnosti amoksisicilina 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 pojave kolitisa povezanog sa primenom antibiotika, terapiju amoksisicilinom 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 funkciju bubrega i jetre, kao i hematopoeznu funkciju. Prijavljene 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 amoksisicilin. 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 velikih doza amoksisicilina, 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

Povećane koncentracije amoksicilina u serumu i urinu će verovatno uticati na rezultate određenih laboratorijskih testova. Usled velikih 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 glukoza-oksidge metode.

Prisustvo amoksicilina može izmeniti rezultate testa za estriol kod trudnica.

Lek Amoksicilin HF 500 mg, kapsule, tvrde sadrži 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 reakcija na koži.

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 prijava 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 izlučivanje metotreksata dovodeći do potencijalnog povećanja toksičnosti.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne šetne 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 senzitivacije. Posledično, moguća je pojava dijareje i gljivične infekcije mukoznih membrane kod odojčeta, zbog čega će možda biti potrebno da se dojenje 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 sposobnost upravljanja vozilom i rukovanje mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su dijareja, mučnina i osip na koži.

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

Učestalosti neželjenih dejstava su definisane 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
Poremećaj krvi i limfnog sistema	
Veoma retko	Reverzibilna leukopenija (uključujući tešku neutropeniju ili agranulocitozu), reverzibilna trombocitopenija i hemolitička anemija. Produženje vremena krvarenja i protrombinskog vremena (videti odeljak 4.4)
Poremećaji imunskog sistema	
Veoma retko	Teške alergijske reakcije, uključujući angioneurotski edem, anafilaksa, serumska bolest i hipersenzitivni vaskulitis (videti odeljak 4.4)
Nepoznate učestalosti	<i>Jarisch-Herxheimer</i> -ova reakcija (videti odeljak 4.4)
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma retko	Hiperkinezija, vrtoglavica, aseptični meningitis, konvulzije (videti odeljak 4.4)
Kardiološki poremećaji	
Veoma retko	<i>Kounis</i> sindrom (videti odeljak 4.4)
Gastrointestinalni poremećaji	
<i>Podaci iz kliničkih studija</i>	
*Često	Dijareja i mučnina
*Povremeno	Povraćanje
<i>Podaci prikupljeni nakon stavljanja leka u promet</i>	
Veoma retko	Kolitis povezan sa primenom antibiotika (uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragijski kolitis), lekom indukovani sindrom enterokolitisa (videti odeljak 4.4); Crni dlakavi jezik.
Hepatobilijarni poremećaji	
Veoma retko	Hepatitis i holestatski ikterus. Umereno povećanje vrednosti AST i/ili ALT
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
<i>Podaci iz kliničkih studija</i>	
*Često	Osip na koži
*Povremeno	Urtikarija i pruritus
<i>Postmarketingški podaci</i>	
Veoma retko	Reakcije na koži kao što su <i>erythema multiforme</i> , <i>Stevens Johnson</i> -ov sindrom, toksična epidermalna

	nekroliza, bulozni i ekfolijativni dermatitis akutna generalizovana egzematозна pustuloza (AGEP) (videti odeljak 4.4) i reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima – DRESS sindrom, simetrični intertriginozni i fleksuralni egzantem povezan sa lekom (SDRIFE - baboon sindrom), linearna IgA bolest
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Veoma retko	intersticijalni nefritis, kristalurija (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 ravnoteže tečnosti i elektrolita. Zapažena je amoksicilinska kristalurija koja je u nekim slučajevima dovodila do bubrežne insuficijencije. Konvulzije se mogu javiti kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom ili kod onih koji su na terapiji velikim dozama leka (videti odeljke 4.4. i 4.8).

Terapija intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi se mogu lečiti simptomatski, sa posebnom pažnjom na ravnotežu vode i elektrolita.

Amoksicilin može da se ukloni iz cirkulacije hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, penicilini širokog spektra
ATC šifra: J01CA04

Mehanizam delovanja

Amoksicilin je polusintetski penicilin (beta-laktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (koji se nazivaju penicilin-vezujući proteini, engl. penicillin-binding proteins, PBPs) u biosintetskom putu bakterijskog peptidoglikana, koji je integralna strukturna komponenta bakterijskog ćelijskog zida. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do slabljenja ćelijskog zida, što je obično praćeno lizom ćelije i ćelijskom smrću.

Amoksisicilin je podložan degradaciji beta-laktamazama, koje stvaraju rezistentne bakterije i stoga spektar dejstva samog amoksisicilina ne uključuje mikroorganizme koji stvaraju navedene enzime.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

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

Mehanizmi rezistencije

Glavni mehanizmi rezistencije na amoksisicilin su:

- inaktivacija bakterijskim beta-laktamazama,
- alteracija PBPs, koja smanjuje afinitet antibakterijskog leka prema ciljnoj strukturi.

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 amoksisicilin (MIK) prikazane su prema Evropskoj komisiji za ispitivanje antimikrobne osetljivosti (engl. *European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing (EUCAST)*) - verzija 11.0).

Mikroorganizam	Granična vrednost osetljivosti (mikrograma/mL)	
	Osetljiv	Rezistentan
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	$\leq 0,001$	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Beleška ²	Beleška ²
<i>Staphylococcus spp.</i>	Beleška ^{3,4,5}	Beleška ^{3,4,5}
<i>Enterococcus spp.</i> ⁶	$\leq 4^7$	$> 8^7$
<i>Streptococcus</i> grupe A, B, C, G (indikacije sem meningitisa)	Beleška ⁸	Beleška ⁸
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁹	$\leq 0,5$	> 1
Enterobakterije ¹⁰	≤ 8	> 8
Gram-negativne anaerobne bakterije ¹¹	$\leq 0,5$	> 2
Gram-pozitivne anaerobne bakterije ¹¹ (sem <i>Clostridioides difficile</i>)	≤ 4	> 8
Granične vrednosti bez obzira na vrstu	≤ 2	> 8
Viridans grupa streptokoka	$\leq 0,5$	> 2
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 1	> 1
<i>Helicobacter pylori</i>	$\leq 0,125$	$> 0,125$
<i>Neisseria meningitidis</i> (indikacije sem meningitisa)	$\leq 0,125$	> 1

¹ Mogu se prijaviti beta-laktamaza pozitivni izolati rezistentni na ampicilin, amoksisicilin i piperacilin bez inhibitora. Testovi zasnovani na hromogenom cefalosporinu mogu se koristiti za otkrivanje betalaktamaze.

² Većina *M. catarrhalis* sojeva proizvodi beta-laktamazu, iako je proizvodnja beta-laktamaze spora i može dati slabe rezultate u *in vitro* testovima. Sojevi koji proizvode beta-laktamaze trebali bi biti prijavljeni da su

rezistentni na peniciline i aminopeniciline bez inhibitora.

³ Većina *S. aureusa* sojeva proizvodi penicilinazu, a neki su rezistentni na meticilin. Bilo koji mehanizam ih čini otpornim na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin i tikarcilin. Izolati koji su osetljivi na benzilpenicilin i cefoksitin mogu se prijaviti kao osetljivi na sve peniciline. Izolati otporni na benzilpenicilin, ali osetljivi na cefoksitin, osetljivi su na beta-laktam beta-inhibitor laktamaze kombinacije, izoksazolilpenicilini (oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin i flukloksacilin) i nafcilin. Za lekove koji se daju oralnim putem, paziti da se postigne dovoljna izloženost na mestu infekcije. Izolati koji su otporni na cefoksitin otporni su na sve peniciline.

⁴ Većina koagulaza-negativnih stafilokoka proizvode penicilinaze, a neki su otporni na meticilin. Bilo koji mehanizam ih čini otpornima na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksicilin, piperacilin i tikarcilin. Trenutno nije dostupna metoda koja može pouzdano da detektuje proizvodnju penicilinaze kod koagulaza negativnih stafilokoka, ali otpornost na meticilin može se otkriti cefoksitinom kako je opisano.

⁵ *S. saprophyticus* koji su osetljivi na ampicilin su mecA negativni i osetljivi na ampicilin, amoksicilin i piperacilin (bez ili sa inhibitorom beta-laktamaze).

⁶ Granične tačke aminopenicilina kod enterokoka zasnovane su na intravenskoj primeni. Za oralnu primenu granične tačke su relevantne samo za urinarne infekcije.

⁷ Osetljivost na ampicilin, amoksicilin i piperacilin (sa i bez inhibitora beta-laktamaze) može se zaključiti iz ampicilina. Rezistencija na ampicilin nije uobičajena kod *E. faecalis* (potvrditi sa MIC), ali česta kod sojeva *E. faecium*.

⁸ Osetljivost streptokoka grupa A, B, C i G na peniciline zaključuje se iz osetljivosti na benzilpenicilin (druge indikacije osim meningitisa) sa izuzetkom fenoksimetilpenicilina i izoksazolilpenicilina za streptokoke grupe B.

⁹ Oksacilin 1 mikrogram disk screen test ili benzilpenicilin MIC test će se koristiti za isključivanje mehanizama rezistencije na beta-laktame. Kada je nalaz negativan (oksacilin zona inhibicije ≥ 20 mm, ili MIC benzilpenicilina $\leq 0,06$ mg/L), svi beta-laktamski agensi za koje su kliničke granične tačke dostupne, mogu se prijaviti kao osetljivi bez daljeg testiranja, osim za cefaklor, koji, ako je prijavljen, treba prijaviti kao "osetljiv, povećana izloženost" (I). Kada je nalaz pozitivan (zona inhibicije < 20 mm ili benzilpenicilin MIC $> 0,06$ mg/L), pogledati EUCAST dijagram toka.

¹⁰ Granične tačke aminopenicilina kod *Enterobacterales* zasnivaju se na intravenskoj primeni. Za oralnu primenu granične tačke su relevantne samo za urinarne infekcije. Granične tačke za druge infekcije su u fazi ispitivanja.

¹¹ Osetljivost na ampicilin, amoksicilin, piperacilin i tikarcilin može se zaključiti na osnovu osetljivosti na benzilpenicilin.

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. Ukoliko je neophodno, potrebno je potražiti savet stručnjaka kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da se dovodi u pitanje korist primene leka u terapiji kod pojedinih tipova infekcija.

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
Streptokoke iz grupe *Viridans*

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 fragilis* 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

Amoksicilin se u potpunosti rastvara u vodenom rastvoru pri fiziološkoj pH. Brzo i dobro se resorbuje posle oralne primene. Nakon oralne primene, bioraspoloživost amoksicilina je oko 70%. Vreme do postizanja maksimalne plazma koncentracije (Tmax) je približno 1 sat.

Farmakokinetički rezultati ispitivanja u kojem je amoksisicilin u dozi od 250 mg, 3 puta dnevno, bio primenjen grupama zdravih dobrovoljaca natešte, navedeni su u tabeli u nastavku teksta.

C_{max}	T_{max}^*	PIK _(0-24h)	$T_{1/2}$
(mikrogram/mL)	(h)	(mikrogram.h/mL)	(h)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1,0-2,0)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
*Srednja vrednost (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 u dovoljnoj meri u cerebrospinalnu tečnost.

Na osnovu ispitivanja na životinjama, nema dokaza o značajnom zadržavanju u tkivnom materijalu.

Amoksisicilin se, kao i većina penicilina, može naći u majčinom mleku (videti odeljak 4.6).

Amoksisicilin prolazi kroz placentalu barijeru (videti odeljak 4.6).

Biotransformacija

Amoksisicilin se delom izlučuje urinom u obliku neaktivne peniciloiinske kiseline u količinama koje su ekvivalentne 10-25% od inicijalne doze.

Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksisicilina je putem bubrega.

Srednje poluvreme eliminacije amoksisicilina je oko 1 sat i srednji ukupni klirens oko 25 L/sat kod zdravih dobrovoljaca. Oko 60 do 70% amoksisicilina se izlučuje nepromenjeno putem urina tokom prvih 6 sati nakon primene pojedinačne doze od 250 mg ili 500 mg amoksisicilina. Rezultati iz različitih studija su pokazali da se 50-85% amoksisicilina izluči urinom u toku 24 sata.

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

Starost

Poluvreme eliminacije amoksisicilina je približno isto kod dece uzrasta oko 3 meseca do 2 godine i starije dece i odraslih. Kod jako male dece (uključujući i novorođenčad rođenu pre termina) tokom prve nedelje života učestalost primene ne bi trebalo da prelazi dva puta dnevno usled nerazvijenosti renalnih puteva eliminacije. Kod starijih pacijenata se, s obzirom na veću verovatnoću smanjene funkcije bubrega, savetuje oprez prilikom odabira doze leka, a može biti korisno praćenje funkcije bubrega.

Pol

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Savetuje se oprez prilikom određivanja doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre uz redovno praćenje funkcije jetre u pravilnim vremenskim intervalima.

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 sa amoksicilinom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Amoksicilin HF, 250 mg, kapsule, tvrde:

Sadržaj kapsule:

Magnezijum-stearat

Celuloza, mikrokristalna

Oмотаč kapsule:

Kapa kapsule:

Titan-dioksid (E 171)

Quinoline yellow (E 104)

Indigo carmine-FD&C Blue 2 (E 132)

Želatin

Telo kapsule:

Titan-dioksid (E 171)

Quinoline yellow (E 104)

Želatin

Amoksicilin HF, 500 mg, kapsule, tvrde:

Sadržaj kapsule:

Magnezijum-stearat

Celuloza, mikrokristalna

Oмотаč kapsule:

Kapa kapsule:

Titan-dioksid (E 171)

Azorubin, carmoisine (E 122)

Sunset yellow FCF (E 110)

Želatin

Telo kapsule:

Titan-dioksid (E 171)

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172)

Želatin

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

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, tvrdih (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)

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: 000457469 2023

Amoksicilin HF; 500 mg; kapsule, tvrde: 000457470 2023

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

Datum prve dozvole: 09.12.1992.

Datum obnove dozvole: 14.10.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoibar, 2024.