

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

SINACILIN 500 mg kapsula, tvrda
amoksicilin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

SINACILIN 500 mg kapsula, tvrda

1 kapsula, tvrda sadrži: amoksicilina 500 mg (u obliku amoksicilin, trihidrata)
(listu pomoćnih supstanci vidjeti u tački 6.1).

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsule od 500 mg: tvrde, neprozirne želatinske kapsule N°0, crvenog tijela i ružičaste kapice, punjene bijelim do žućkastobijelim prahom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Amoksicilin je indikovano u liječenju sljedećih infekcija kod odraslih i djece (vidjeti Dijelove 4.2, 4.4 i 5.1):

- akutni bakterijski sinuzitis,
- akutni otitis media,
- akutni streptokokni tonzilitis i faringitis,
- akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa,
- vanbolnička pneumonija,
- akutni cistitis,
- asimptomatska bakteriurija u trudnoći,
- akutni pijelonefritis,
- tifoidna i paratifoidna groznica,
- dentalni apsces sa celulitisom,
- infekcije vještačkih zglobova,
- eradikacija *Helicobacter pylori*,
- Lajmska bolest.

Amoksicilin je takođe indikovano u profilaksi endokarditisa.

Treba uzeti u obzir preporuke zvaničnog vodiča za racionalnu primjenu antibiotika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje:

Prilikom izbora doze za liječenje pojedinačnih infekcija treba uzeti u obzir:

- očekivane patogene i njihovu osjetljivost na antibakterijske lijekove (vidjeti Dio 4.4)
- težinu i lokalizaciju infekcije
- starost, tjelesnu masu i bubrežnu funkciju pacijenta; kao što je prikazano u dolje navedenom tekstu.

Dužina terapije zavisi od vrste infekcije i terapijskog odgovora pacijenta na lijek, i treba da bude što je moguće kraća. Neke infekcije zahtijevaju liječenje u dužem vremenskom periodu (vidjeti Dio 4.4. koji se odnosi na produženu terapiju).

Odrasli i djeca \geq 40 kg

Indikacija*	Doza*
Akutni bakterijski sinuzitis	250 mg do 500 mg na svakih 8 sati ili 750 mg do 1 g na svakih 12 sati
Asimptomatska bakteriurija u trudnoći	
Akutni pijelonefritis	
Dentalni apsces sa celulitisom	Za teške infekcije 750 mg do 1 g na svakih 8 sati
Akutni cistitis	
	Akutni cistitis se može liječiti dozom od 3 g dva puta dnevno tokom jednog dana.
Akutni otitis media	500 mg na svakih 8 sati, 750 mg do 1 g na svakih 12 sati
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	
Akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa	
	Za teške infekcije 750 mg do 1 g na svakih 8 sati tokom 10 dana
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 veštačkih zglobova	500 mg do 1 g na svakih 8 sati
Profilaksa endokarditisa	2 g oralno, jedna doza 30 do 60 minuta prije intervencije
Eradikacija <i>Helicobacter pylori</i>	750 mg do 1 g dva puta dnevno u kombinaciji sa inhibitorom protonske pumpe (npr. omeprazol, lansoprazol) i drugim antibiotikom (npr. klaritromicin, metronidazol) tokom 7 dana
Lajmska bolest (vidjeti Dio 4.4)	Rani stadijum: 500 mg do 1 g na svakih 8 sati, maksimalna doza je 4 g dnevno u podijeljenim dozama tokom 14 dana (10 do 21 dan) Pozni stadijum (sistemska bolest): 500 mg do 2 g na svakih 8 sati, maksimalna doza je 6 g dnevno u podijeljenim dozama tokom 10 do 30 dana.
* Treba uzeti u obzir preporuke zvaničnog vodiča za racionalnu primjenu antibiotika za svaku indikaciju.	

Djeca tjelesne mase < 40 kg

Djeci se mogu davati kapsule, disperzibilne tablete ili oralna suspenzija amoksicilina. Za djecu uzrasta ispod šest mjeseci preporučuje se upotreba Sinacilin oralne suspenzije. Djeci tjelesne mase veće od 40 kg treba propisati dozu za odrasle.

Preporučene doze

Indikacija ⁺	Doza ⁺
Akutni bakterijski sinuzitis	20 do 90 mg/kg/dnevno u podijeljenim dozama*
Akutni otitis media	
Vanbolnička pneumonija	
Akutni cistitis	
Akutni pijelonefritis	
Dentalni apsces sa celulitisom	
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	40 do 90 mg/kg/dnevno u podijeljenim dozama*
Tifoidna i paratifoidna groznica	100 mg/kg/dnevno podijeljeno u tri doze
Profilaksa endokarditisa	50 mg/kg oralno, jedna doza 30 do 60 minuta pre intervencije
Lajmska bolest (vidjeti Dio 4.4)	Rani stadijum: 25 do 50 mg/kg/dnevno podijeljeno u tri doze tokom 10 do 21 dan Pozni stadijum (sistemska bolest): 100 mg/kg/dnevno podijeljeno u tri doze tokom 10 do 30 dana
+ Treba uzeti u obzir preporuke zvaničnog vodiča za racionalnu primjenu antibiotika za svaku indikaciju. * Režim doziranja dva puta dnevno treba razmatrati samo u slučaju kada je doza na gornjoj granici.	

Osobe starije životne dobi

Prilagođavanje doze nije neophodno.

Oštećenje bubrežne funkcije

GFR (ml/min)	Odrasli i djeca ≥ 40 kg	Djeca < 40 kg [#]
> 30	Nije potrebna korekcija doze	Nije potrebna korekcija 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)
< 10	Maksimalna doza je 500 mg/dnevno	15 mg/kg jedanput dnevno (maksimalna doza je 500 mg)

[#] U većini slučajeva prednost se daje parenteralnoj terapiji.

Pacijenti na hemodijalizi

Amoksisilin se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom.

	Hemodijaliza
Odrasli i djeca preko 40 kg	500 mg na svaka 24 sata. Prije hemodijalize treba primijeniti dodatnu dozu od 500 mg. Kako bi se obnovili nivoi lijeka u cirkulaciji, nakon hemodijalize treba primijeniti još jednu dozu od 500 mg.
Djeca ispod 40kg	15 mg/kg/dan dato u vidu jedne doze (maksimalno 500 mg). Prije hemodijalize treba primijeniti dodatnu dozu od 15 mg/kg.

Kako bi se obnovili nivoi lijeka u cirkulaciji, nakon hemodijalize treba primijeniti još jednu dozu od 15 mg/kg.
--

Pacijenti na peritonealnoj dijalizi

Maksimalna doza amoksicilina je 500 mg/dnevno.

Oštećenje funkcije jetre

Preporučuje se pažljivo doziranje i redovno praćenje funkcije jetre (vidjeti Dijelove 4.4 i 4.8).

Način primjene

Peroralna primjena.

Hrana ne utiče na resorpciju amoksicilina.

Terapija se može započeti parenteralno, u skladu sa preporukama za doziranje intravenskih formulacija i nastaviti preparatima za peroralnu primjenu.

Progutati sa vodom. Ne otvarati kapsulu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, neki od penicilina ili na bilo koju od pomoćnih supstanci u sastavu lijeka navedenih u Dijelu 6.1.

Postojanje teške reakcije preosjetljivosti sa trenutnim nastankom (npr. anafilakse) na drugi beta-laktamski antibiotik (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam).

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Reakcije preosjetljivosti

Prije započinjanja terapije amoksicilinom potrebno je pažljivo ispitati postojanje reakcija preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge beta-laktamske antibiotike (vidjeti Dijelove 4.3 i 4.8).

Kod pacijenata na terapiji penicilinom, prijavljene su ozbiljne i povremeno fatalne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne i teške kožne neželjene reakcije). Reakcije preosjetljivosti mogu takođe da progrediraju u Kunisov sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može da dovede do infarkta miokarda (videti odeljak 4.8). Veća je vjerovatnoća da će se ove reakcije javiti kod pojedinaca sa preosjetljivošću na penicilin u anamnezi, kao i kod atopičara. Ako se javi alergijska reakcija, terapija ovim lijekom se mora prekinuti i započeti odgovarajuća alternativna terapija.

Sindrom enterokolitisa prouzrokovan lekovima (Drug-induced enterocolitis syndrome (DIES)) zapažen je uglavnom kod dece koja su dobijala amoksicilin (videti odeljak 4.8). DIES je alergijska reakcija sa produženim povraćanjem (1-4 sata nakon uzimanja leka) kao vodećim simptomom u odsustvu alergijskih kožnih ili respiratornih simptoma. Dodatni simptomi mogu da uključe abdominalni bol, dijareju, hipotenziju ili leukocitozu sa neutrofilijom. Bilo je teških slučajeva uključujući progresiju u šok.

Konvulzije

Moguća je pojava konvulzija kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, kod pacijenata koji primjenjuju visoke doze lijeka ili kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima (npr. konvulzijama u istoriji bolesti, liječenom epilepsijom ili meningealnim poremećajima (vidjeti Dio 4.8)).

Neosjetljivi mikroorganizmi

Amoksicilin nije pogodan za liječenje nekih vrsta infekcija, osim ukoliko je patogen potvrđen i ukoliko je poznato da je osjetljiv ili postoji velika vjerovatnoća da je osjetljiv na amoksicilin (vidjeti Dio 5.1). Ovo se naročito odnosi na situaciju kada se razmatra terapija pacijenata sa infekcijama urinarnog trakta i teškim infekcijama uha, nosa i grla.

Kristalurija

Kod pacijenata sa smanjenim izlučivanjem mokraće, veoma rijetko, uočena je pojava kristalurije (uključujući akutno renalno oštećenje), uglavnom pri parenteralnoj primjeni. U toku terapije visokim dozama amoksicilina savjetuje se adekvatan unos i izlučivanje tečnosti, kako bi se smanjila mogućnost nastanka amoksicilinske kristalurije. Kod pacijenata sa urinarnim kateterima, treba redovno provjeravati njihovu prohodnost (vidjeti Dijelove 4.8 i 4.9).

Oštećenje bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, dozu treba prilagoditi u odnosu na stepen oštećenja (vidjeti Dio 4.2).

Kožne reakcije

Pojava generalizovanog eritema udruženog sa pustulama i groznicom na početku terapije može predstavljati simptom akutne generalizovane egzantemozne pustuloze (AGEP, vidjeti Dio 4.8). Pojava navedene reakcije zahtjeva prekid primjene amoksicilina i u tom slučaju je kontraindikovana svaka kasnija primjena ovog lijeka.

U slučaju sumnje na infektivnu mononukleozu treba izbjegavati primjenu amoksicilina, s obzirom da je pojava morbiliformnog osipa dovedena u vezu sa primjenom ovog lijeka.

Razvoju eritematoznog osipa usled primene amoksicilina su naročito podložni pacijenti sa limfocitnom leukemijom i možda pacijenti sa HIV infekcijom. Ukoliko se pojavi kožni osip, obustaviti primjenu amoksicilina.

Pretjeran rast neosjetljivih mikroorganizama

Produžena upotreba može povremeno dovesti do pretjeranog rasta neosjetljivih mikroorganizama.

Kolitis izazvan antibioticima prijavljen je kod primjene skoro svih antibiotika i njegova težina može varirati od blagih oblika do životno-ugrožavajućih (vidjeti Dio 4.8). Zbog toga je važno uzeti u obzir ovu dijagnozu kod pacijenata sa dijarejom tokom ili nakon primjene bilo kog antibiotika. Ako se javi kolitis izazvan antibiotikom, terapiju amoksicilinom treba odmah prekinuti, konsultovati ljekara i započeti odgovarajuću terapiju. U ovim situacijama, kontraindikovana je primjena antiperistaltika.

Dugotrajna terapija

Kod dugotrajne terapije savjetuje se periodična procjena funkcije sistema organa, uključujući funkciju jetre, bubrega i hematopoeze. Zabilježeni su povećanje enzima jetre i promjene u krvnoj slici (vidjeti Dio 4.8).

Antikoagulansi

Kod pacijenata koji su dobijali amoksicilin rijetko je prijavljeno produženo protrombinsko vrijeme. Kada se istovremeno propisuju antikoagulansi potrebno je odgovarajuće praćenje. Može biti potrebno prilagodavanje doze oralnih antikoagulanasa kako bi se održao željeni nivo antikoagulacije (vidjeti Dijelove 4.5 i 4.8).

Jarisch-Herxheimer-ova reakcija

Jarisch-Herxheimer-ova reakcija je zabilježena nakon primjene amoksicilina u liječenju Lajmske bolesti (vidjeti Dio 4.8). Rezultat je direktnog baktericidnog dejstva amoksicilina na bakteriju *Borrelia burgdorferi*, uzročnika Lajmske bolesti. Pacijente treba uvjeriti da je ovo česta i uglavnom samo-ograničavajuća posljedica antibiotske terapije Lajmske bolesti.

Interferencija sa dijagnostičkim testovima

Povišene vrijednosti amoksicilina u serumu i urinu mogu da utiču na rezultate određenih laboratorijskih testova. Usljed visokih koncentracija amoksicilina u urinu, česti su lažno pozitivni rezultati nekih hemijskih metoda.

Tokom terapije amoksicilinom, preporučuje se primjena enzimske metode glukoze-oksidge u cilju ispitivanja prisustva glukoze u urinu.

Prisustvo amoksicilina može da utiče na rezultate određivanja nivoa estriola kod trudnica.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Probenecid

Ne preporučuje se istovremena primjena probenecida. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istovremena primjena probenecida može dovesti do produženog povećanja nivoa amoksicilina u krvi.

Alopurinol

Istovremena primjena alopurinola tokom terapije amoksicilinom može povećati mogućnost pojave alergijske kožne reakcije.

Tetraciklini

Tetraciklini i drugi bakteriostatski antibiotici mogu da utiču na baktericidno dejstvo amoksicilina.

Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici se široko primjenjuju u praksi bez postojanja izvještaja o interakcijama. Međutim, u literaturi postoje slučajevi povećanja INR (internacionalnog normalizovanog odnosa) kod pacijenata na terapiji acenokumarolom ili varfarinom i propisanom terapijom amoksicilinom. Ukoliko je istovremena primjena ovih lijekova neophodna, potrebno je pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili INR, uz dodavanje ili povlačenje amoksicilina iz terapije. Pored toga, može biti neophodno podešavanje doza oralne antikoagulantne terapije (vidjeti Dijelove 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti ekskreciju metotreksata i tako prouzrokovati potencijalno povećanje toksičnosti.

4.6. Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na postojanje direktnih ili indirektnih štetnih efekata u pogledu reproduktivne toksičnosti. Ograničeni podaci o primjeni amoksicilina tokom trudnoće kod ljudi ne ukazuju na postojanje povećanog rizika od kongenitalnih malformacija. Amoksicilin se može primijeniti u trudnoći kada potencijalna korist od terapije prevazilazi potencijalni rizik.

Dojenje

Amoksicilin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama, pa postoji rizik od senzibilizacije. Posljedično, moguća je pojava dijareje i gljivične infekcije mukoznih membrana kod dojenčeta, tako da može biti potrebno prekinuti sa dojenjem. Amoksicilin treba primijeniti tokom dojenja isključivo nakon procjene koristi/rizika od primjene terapije od strane ordinirajućeg ljekara.

Fertilitet

Ne postoje podaci o efektima amoksicilina na fertilitet kod ljudi. Reproductivne studije na životinjama nisu pokazale postojanje efekata na fertilitet.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja efekata na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Međutim, moguća je pojava neželjenih dejstava (npr. alergijskih reakcija, vrtoglavice, konvulzija), koja mogu imati uticaja na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama (vidjeti Dio 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

U daljem tekstu su navedena neželjena dejstva amoksicina dobijena na osnovu kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja, klasifikovana prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema.

U cilju klasifikovanja učestalosti pojave neželjenih dejstava korišćena je sljedeća terminologija:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$)

Veoma rijetko ($< 1/10,000$)

Nepoznato (nije moguće procijeniti učestalost na osnovu dostupnih podataka)

Većina dolje navedenih neželjenih efekata nije specifična za amoksicilin i može se javiti i pri primjeni drugih penicilina.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su dijareja, mučnina i kožni osip.

Ukoliko nije drugačije naznačeno, učestalost neželjenih reakcija je procijenjena na osnovu više od 30 godina post-marketinškog praćenja.

Infekcije i infestacije

Veoma rijetko

Mukokutana kandidijaza.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Veoma rijetko Kožne reakcije kao što su *erythema multiforme*, Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozni i ekfolijativni dermatitis, akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) i reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti Dio 4.4).

Nepoznata učestalost: . Linearno IgA oboljenje.

(Vidjeti takođe Imunološki poremećaji).

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema

Veoma rijetko Intersticijalni nefritis

Nepoznata učestalost: Kristalurija (uključujući akutno renalno oštećenje) (vidjeti Dijelove 4.4 i 4.9)

*Incidenca navedenih neželjenih događaja izvedena je iz kliničkih studija koje su obuhvatile ukupno oko 6000 odraslih i djece koji su primenjivali amoksicilin.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci predoziranja

Mala je vjerovatnoća da se javi predoziranje amoksicilinom. Moguća je pojava gastrointestinalnih simptoma (kao što su mučnina, povraćanje i dijareja) i poremećaja vodeno-elektrolitnog balansa. Uočena je pojava amoksicilinske kristalurije, koja je u pojedinim slučajevima prouzrokovala bubrežnu insuficijenciju (vidjeti Dio 4.4).

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod pacijenata koji dobijaju visoke doze lijeka moguća je pojava konvulzija (vidjeti Dijelove 4.4 i 4.8).

Terapija intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi se mogu liječiti simptomatski, uz oprez u pogledu održavanja vodeno-elektrolitnog balansa.

Amoksicilin se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: ANTIINFEKTIVNI (ANTIBAKTERIJSKI) LIJEKOVI ZA SISTEMSKU PRIMJENU, Penicilini širokog spektra.

Anatomska terapijska klasifikacija („ATC“): J01CA04

Mehanizam dejstva

Amoksicilin je polusintetski penicilin (beta-laktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (poznatih kao penicilin-vezujući proteini, PBP) 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.

Amokisicilin je podložan degradaciji beta-laktamazama, koje stvaraju rezistentne bakterije i zato spektar aktivnosti amokisicilina kao monoterapije ne uključuje mikroorganizme koji stvaraju navedene enzime.

Odnos FK/FD

Smatra se da je vrijeme izloženosti koncentracijama većim od minimalne inhibitorne koncentracije (T>MIC) odlučujući faktor efikasnosti amokisicilina.

Mehanizam nastanka rezistencije

Osnovni mehanizmi za nastanak rezistencije na amokisicilin su:

- inaktivacija bakterijskim beta-laktamazama,
- izmjena penicilin-vezujućih proteina, čime se smanjuje afinitet antibakterijskog lijeka prema uzročniku.

Nepropustljivost bakterija ili mehanizmi efluks pumpe mogu prouzrokovati ili doprinijeti nastanku bakterijske rezistencije, posebno kod Gram negativnih bakterija.

Granične vrijednosti

MIC granične vrijednosti za amokisicilin su određene od strane Evropske komisije za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (*European Committee on Antimicrobial Suseptibility Testing, EUCAST*)

Mikroorganizam	MIC granične vrednosti (mg/l)	
	Osetljive ≤	Rezistentne >
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Napomena ²	Napomena ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
Streptococcus grupe A, B, C i G	Napomena ⁴	Napomena ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Napomena ⁵	Napomena ⁵
Stroptococcus viridans grupa	0.5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Napomena ⁷	Napomena ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.125	1
Gram pozitivni anaerobi osim <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
Granice osjetljivosti nezavisne od vrste ¹⁰	2	8

¹Divlji tipovi Enterobacteriaceae su kategorisani kao osjetljivi na aminopeniciline. U nekim zemljama izolati divljih tipova *E. coli* i *P. mirabilis* se kategorišu kao intermedijarni. Ukoliko je to slučaj, koristiti MIC graničnu vrijednost S ≤ 0.5 mg/l.

²Većina stafilokoka proizvodi penicilinaze, koje su rezistentne na amokisicilin. Meticilin rezistentni izolati su, osim nekoliko izuzetaka, rezistentni na sve beta-laktame.

³Osjetljivost na amokisicilin bazirana je na osjetljivosti na ampicilin.

⁴Osjetljivost streptokoka grupe A, B, C i G na peniciline je bazirana na osjetljivosti na benzilpenicilin.

⁵Granične vrijednosti se odnose samo na ne-meningitis izolate. Za izolate kategorisane kao intermedijerne za ampicilin treba izbjegavati oralnu terapiju amokisicilinom. Granične vrijednosti su bazirane na MIC ampicilina.

⁶Granične vrijednosti su bazirane na intravenskoj primjeni. Beta-laktamaza pozitivne izolate treba prijaviti kao rezistentne.

⁷Beta-laktamaza pozitivne izolate treba prijaviti kao rezistentne.

⁸Osjetljivost na amoksisilin bazirana je na osjetljivosti na benzilpenicilin.

⁹Granične vrijednosti su bazirane ne epidemiološkim graničnim vrijednostima (ECOFFs), prema kojima se razlikuju divlji izolati u odnosu na one sa smanjenom osjetljivošću.

¹⁰Granične vrijednosti su bazirane na dozama od najmanje 0.5 g x 3 ili 4 doze dnevno (1.5 do 2 g/dnevno).

Za navedene vrste mikroorganizama prevalenca rezistencije može varirati u zavisnosti od geografskog podneblja i vremenskog razdoblja, pa je poželjno postojanje lokalnih informacija o rezistenciji, posebno prilikom primjene lijeka u terapiji teških infekcija. Ukoliko je neophodno, potrebno je potražiti savjet eksperta kada je prevalenca rezistencije na lokalnom nivou takva da se dovodi u pitanje korist primjene lijeka u terapiji bar nekih tipova infekcija.

<i>In vitro</i> osjetljivost mikroorganizama na amoksisilin
Uobičajeno osjetljive vrste
Gram-pozitivni aerobi: <i>Enterococcus faecalis</i> Beta-hemolitički streptococci (grupe A, B, C i G) <i>Listeria monocytogenes</i>
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
Gram-negativni aerobi: <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>
Gram-pozitivni aerobi: Koagulaza negativni staphylococcus <i>Staphylococcus aureus</i> [‡] <i>Streptococcus pneumoniae</i> Streptococcus viridans grupa
Gram-pozitivni anaerobi: <i>Clostridium</i> spp.
Gram-negativni anaerobi: <i>Fusobacterium</i> spp.
Ostali: <i>Borrelia burgdorferi</i>
Prirodno rezistentni mikroorganizmi[†]
Gram-pozitivni aerobi: <i>Enterococcus faecium</i> [‡]
Gram-negativni aerobi: <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp.

<i>Pseudomonas</i> spp.
Gram-negativni anaerobi: <i>Bacteroides</i> spp. (veliki broj sojeva <i>Bacteroides fragilis</i> je rezistentan).
Ostali: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
† Prirodna intermedijerna osjetljivost u odsustvu stečenih mehanizama rezistencije. ‡ Skoro svi <i>S.aureus</i> su rezistentni na amoksicilin usljed produkcije penicilinaze. Pored toga, svi meticilin-rezistentni sojevi su rezistentni na amoksicilin.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Resorpcija

Amoksicilin je u potpunosti disosovan u vodenom rastvoru pri fiziološkom pH. Stabilan je u kiseloj sredini želuca i brzo se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta nakon peroralne primjene.

Nakon peroralne primjene, bioraspoloživost amoksicilina je oko 70%. Vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) je oko 1 sat.

U daljem tekstu su navedeni farmakokinetički rezultati ispitivanja u kojima je doza amoksicilina od 250 mg, tri puta dnevno, primjenjivana natašte u grupama zdravih volontera.

C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} * (h)	PIK _(0-24h) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)
3.3 ± 1.12	1.5 (1.0-2.0)	26.7 ± 4.56	1.36 ± 0.56
* Srednji (opseg)			

U rasponu od 250 do 3000 mg bioraspoloživost je linearno proporcionalna dozi (mjereno kao C_{max} i PIK). Na resorpciju ne utiče istovremeno uzimanje hrane. Amoksicilin se može eliminisati iz cirkulacije hemodijalizom.

Distribucija

Približno 18% od ukupne koncentracije amoksicilina u plazmi se vezuje za proteine plazme. Prividni volumen distribucije iznosi približno 0,3-0,4 l/kg.

Nakon intravenske primjene, amoksicilin je nađen u žučnoj kesi, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu, sinovijalnim i peritonealnim tečnostima, žuči i gnoju. Amoksicilin se ne distribuira u dovoljnoj mjeri u cerebrospinalnu tečnost.

Na osnovu studija na životinjama, nema dokaza o značajnom zadržavanju amoksicilina u tkivima. Amoksicilin se, kao i većina penicilina, može detektovati u majčinom mlijeku (vidjeti Dio 4.6).

Pokazano je da amoksicilin prolazi placentarnu barijeru (vidjeti Dio 4.6).

Biotransformacija

Amoksicilin se djelimično izlučuje urinom kao inaktivna peniciloińska kiselina u količinama koje su ekvivalentne 10 do 25% inicijalne doze.

Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksicilina je putem bubrega.

Srednje poluvrijeme eliminacije amoksicilina iznosi približno jedan čas. Srednji ukupni klirens iznosi približno 25 l/h kod zdravih osoba. Približno 60 do 70% amoksicilina se ekskretuje u nepromijenjenom obliku urinom tokom prvih 6 sati nakon primjene pojedinačne doze od 250 mg ili 500 mg amoksicilina. Različita klinička ispitivanja su pokazala vrijednost urinarne ekskrecije od 50-85% za amoksicilin tokom perioda od 24 časa.

Istovremena primjena probenecida odlaže ekskreciju amoksicilina (vidjeti Dio 4.5).

Starost

Poluvrijeme eliminacije amoksicilina je slično kod djece uzrasta od približno 3 mjeseca do 2. godine života i kod starije djece i odraslih osoba. U slučaju veoma male djece (uključujući preterminsku

novorođenčad) učestalost primjene lijeka tokom prve nedjelje života ne bi trebalo da prelazi primjenu dva puta dnevno, zbog nezrelosti renalnih metaboličkih puteva eliminacije. Savjetuje se oprez prilikom odabira doze kod pacijenata starije životne dobi, kod kojih postoji veća vjerovatnoća za postojanje smanjene renalne funkcije i kod kojih može biti korisno praćenje renalne funkcije.

Pol

Nakon peroralne primjene amoksicilina kod zdravih muškaraca i žena, pol nije imao značajnog uticaja na farmakokinetiku amoksicilina.

Oštećenje funkcije bubrega

Ukupni serumski klirens amoksicilina se smanjuje proporcionalno sa smanjenjem funkcije bubrega (vidjeti Dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

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

5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti primjene

Preklinički podaci dobijeni iz ispitivanja bezbjednosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti nisu pokazali postojanje posebne opasnosti po ljude. Nisu sprovedena klinička ispitivanja karcinogenosti amoksicilina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:

celuloza, mikrokristalna;

magnezijum-stearat;

tvrdi želatinski kapsula N°0 (crveno-ružičasta):

Sadržaj tijela kapsule:

želatin;

titan-dioksid (E171);

indigo karmin (E132);

eritrozin (E127);

Sadržaj kapice kapsule:

želatin;

titan-dioksid (E 171);

crveni gvožđe(III)-oksid (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

2 blistera od Alu/PVC trake i tvrde PVC trake po 8 kapsula.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neupotrebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač

Galenika a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

Proizvođač gotovog lijeka

Galenika a.d. Beograd , Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

GALENIKA d.o.o., Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-9931/21 od 28.02.2023. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

05.02.2025.