

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Hiconcil – Хиконцил 250 mg тврди капсули

Hiconcil – Хиконцил 500 mg тврди капсули

Hiconcil – Хиконцил 250 mg/5 ml прашок за перорална суспензија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја тврда капсула содржи 250 mg или 500 mg амоксицилин во облик на амоксицилин трихидрат, соодветно.

Секои 5 ml од пероралната суспензија (1 одмерна лажичка) содржат 250 mg амоксицилин во облик на амоксицилин трихидрат.

Експииенси со познато дејство: азорубин (E122), аспартам (E951)

Секоја тврда капсула од 250 mg содржи 0,218 mg азорубин (E122)

Секоја тврда капсула од 500 mg содржи 0,324 mg азорубин (E122)

Секои 5 ml од пероралната суспензија (1 одмерна лажичка) содржи 8,5 mg аспартам (E951)

За целосна листа на експииенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Тврда капсула

Капсулите се непрозирни, желатински капсули; телото на капсулата е со светло розова боја, а капачето на капсулата е темно црвено; капсулите содржат прашок со бела до приближно бела боја.

Прашок за перорална суспензија

Прашокот за перорална суспензија е бел до приближно жолтеникав.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Хиконцил е индициран за лекување на следните инфекции кај возрасни и деца (погледнете во точка 4.2, 4.4 и 5.1):

- акутен бактериски синуситис
- акутно воспаление на средното уво
- акутен стрептококен тонзилитис и фарингитис
- акутна егзацербација на хроничен бронхитис
- вонболнички стекната пневмонија
- акутен циститис
- асимптоматска бактериурија во бременоста
- акутен пиелонефритис
- тифусна и паратифусна треска
- стоматолошки апсцес со ширење на целулитис
- инфекции на вештачки протетски зглобови
- ерадикација на *Helicobacter pylori*
- лајмска болест

Лекот Хиконцил е исто така индициран за профилакса на ендокардитис



142

Треба да се земат во предвид официјалните водичи за соодветна употреба на антибактериски агенси.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

При одредувањето на дозата на лекот Хиконцил, која е избрана за терапија на некоја поединечна инфекција, треба да се земат во предвид:

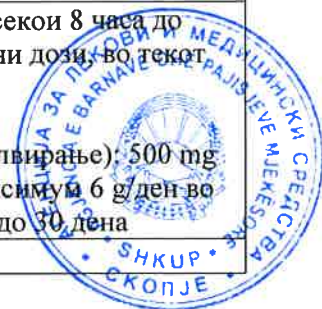
- очекуваните патогени и нивната веројатна осетливост на антибактериски лекови (погледнете во точка 4.4)
- тежината и местото на инфекцијата
- возраста, телесната тежина и бубрежната функција на пациентот; како што е прикажано подолу

Времетраењето на терапијата треба да се определи според видот на инфекцијата и одговорот на пациентот, и генерално треба да биде што е можно пократко. Некои инфекции бараат терапија на подолг временски период (погледнете во точка 4.4 во однос на продолжената терапија).

Возрасни и деца со телесна тежина над 40 kg

Индикација*	Доза*
Акутен бактериски синуситис	250 mg до 500 mg на секои 8 часа или 750 mg до 1 g на секои 12 часа
Асимптоматска бактериурија во бременоста	
Акутен пиелонефритис	За тешки инфекции, 750 mg до 1 g на секои 8 часа
Стоматолошки апсцес со ширење на целулитис	
Акутен циститис	Акутен циститис може да се третира со 3 g два пати на ден, во рок еден ден
Акутно воспаление на средното уво	500 mg на секои 8 часа, 750 mg до 1 g на секои 12 часа
Акутен стрептококен тонзилитис и фарингитис	За тешки инфекции, 750 mg до 1 g на секои 8 часа, во рок од 10 дена
Акутна егзацербација на хроничен бронхитис	
Вонболнички стекната пневмонија	500 mg до 1 g на секои 8 часа
Тифусна и паратифусна треска	500 mg до 2 g на секои 8 часа
Инфекции на вештачки протетски зглобови	500 mg до 1 g на секои 8 часа
Профилактика на ендокардитис	2 g перорално, единечна доза 30 до 60 минути пред постапката
Ерадикација на <i>Helicobacter pylori</i>	750 mg до 1 g два пати на ден во комбинација со инхибитор на протонска пумпа (на пр. омепразол, лансопразол) и со друг антибиотик (на пр. кларитромицин, метронидазол), во рок од 7 дена
Лајмска болест (погледнете во точка 4.4)	Рана фаза: 500 mg до 1 g на секои 8 часа до максимум 4 g/ден во поделени дози, во текот на 14 дена (од 10 до 21 ден) Доцна фаза (системско инволвирање): 500 mg до 2 g на секои 8 часа до максимум 6 g/ден во поделени дози, во рок од 10 до 30 дена

* Треба да се земат во предвид официјалните водичи за секоја индикација.



Деца со телесна тежина до 40 kg

Децата може да се лекуваат со капсули или суспензија на лекот Хиконцил.

Суспензија на лекот Хиконцил за педијатриска популација се препорачува за деца на возраст под шест месеци.

На децата со телесна тежина од 40 kg или повеќе треба да им се препишува доза за возрасни.

Препорачани дози

Индикација ⁺	Доза ⁺
Акутен бактериски синуситис	20 до 90 mg/kg/ден во поделени дози*
Акутно воспаление на средното уво	
Вонболнички стекната пневмонија	
Акутен циститис	
Акутен пиелонефритис	
Стоматолошки апсцес со ширење на целулитис	
Акутен стрептококен тонзилитис и фарингитис	40 до 90 mg/kg/ден во поделени дози*
Тифусна и паратифусна треска	100 mg/kg/ден во три поделени дози
Профилактика на ендокардитис	50 mg/kg орално, единечна доза 30 до 60 минути пред постапката
Лајмска болест (погледнете во точка 4.4)	Рана фаза: 25 до 50 mg/kg/ден во три поделени дози во рок од 10 до 21 ден Доцна фаза (системско инволвирање): 100 mg/kg/ден во три поделени дози во рок од 10 до 30 дена
⁺ Треба да се земат во предвид службените препораки за секоја индикација. [*] Режимите со дозирање два пати на ден треба да се земат во предвид кога станува збор за повисоките дози.	

Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата.

Ренално нарушување

GFR (ml/min)	Возрасни и деца ≥ 40 kg	Деца < 40 kg [#]
поголемо од 30	не е потребно прилагодување	не е потребно прилагодување
10 до 30	максимум 500 mg два пати на ден	15 mg/kg дадени два пати на ден (максимум 500 mg два пати на ден)
помалку од 10	максимум 500 mg на ден	15 mg/kg дадени како единечна дневна доза (максимум 500 mg)
[#] Во поголемиот број на случаи се преферира парентерална терапија.		

Кај пациенти кои примаат хемодијализа

Амоксицилин може да се отстрани од циркулацијата со хемодијализа.

	Хемодијализа
Возрасни и деца со телесна	500 mg на секои 24 h

тежина над 40 kg	Пред хемодијализа треба да се администрира една дополнителна доза од 500 mg. Со цел да се воспостави нивото на лекот во циркулација, друга доза од 500 mg треба да се администрира по хемодијализа.
Деца со телесна тежина под 40 kg	15 mg/kg/ден дадени како единечна дневна доза. Пред почетокот на хемодијализата треба да се администрира една дополнителна доза од 15 mg/kg. Со цел да се вратат циркулирачките нивоа на лекот, по хемодијализата треба да се администрира уште една доза од 15 mg/kg.

Кај пациенти кои примаат перитонеална дијализа
Дозата на амоксицилин изнесува максимум 500 mg/ден.

Хепатално нарушување

Се препорачува претпазливо дозирање и следење на хепаталната функција во редовни интервали (погледнете во точка 4.4 и 4.8).

Начин на употреба

Лекот Хиконцил е наменет за перорална употреба.

Апсорпцијата на лекот Хиконцил не е нарушена од страна на храната.

Терапијата може да се започне парентерално, според препораките за дозирање на интравенската формулација, а потоа да се продолжи со перорален препарат.

Капсулата голтнете ја цела со вода, без да ја отварате.

За подготовка на пероралната суспензија на лекот Хиконцил пред администрацијата, погледнете во точка 6.6.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција амоксицилин, на некој од другите пеницилини или на некоја од помошните супстанции наведени во точка 6.1.

Историја на тешка непосредна хиперсензитивна реакција (на пример, анафилакса) на друг бета-лактамски антибиотик (на пример, цефалоспорин, карбапенем или монобактам).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Хиперсензитивни реакции

Пред да се започне со терапија со амоксицилин, треба внимателно да се разгледаат сите претходни реакции на преосетливост на пеницилини, цефалоспорини или на други бета-лактамски антибиотици (погледнете во точка 4.3 и 4.8).

Кај пациенти на пеницилинска терапија понекогаш биле пријавени сериозни и фатални хиперсензитивни (вклучително анафилактоидни и сериозни кутани несакани реакции) реакции. Хиперсензитивните реакции можат исто така да прогресираат до Коунис синдром, сериозна алергиска реакција која што може да доведе до миокарден инфаркт (погледнете во точка 4.8). Поголема е веројатноста овие реакции да се појават кај лица со историја на пеницилинска хиперсензитивност и кај атопични лица. Доколку се појави алергиска реакција, терапијата со амоксицилин мора да се прекине и да се даде соодветна алтернативна терапија.

Ентероколитис синдром предизвикан од лекот (DIES) е пријавен претежно кај деца кои примаат амоксицилин (погледнете во точка 4.8). DIES е алергиска реакција со главен симптом на пролонгирано повраќање (1-4 часа по земање на лекот) во одсуство на алергиски реакции на кожата или респираторни симптоми. Други симптоми може да вклучат абдоминална болка, дијареа, хипотензија или леукоцитоза со неутрофилија. Постојат и одредени сериозни случаи



кои вклучуваат и прогресија до шок.

Резистентни микроорганизми

Амоксицилин не е погоден за лекување на некои видови на инфекции, освен ако микроорганизмот е веќе документиран и за него се знае дека е осетлив, или пак ако постои многу голема веројатност дека терапијата со амоксицилин ќе делува на микроорганизмот (погледнете во точка 5.1). Ова особено важи кога станува збор за лекување на пациенти со инфекции на уринарниот тракт и тешки инфекции на уво, нос и грло.

Конвулзии

Конвулзиите можат да се појават кај пациенти со нарушена бубрежна функција, кај оние кои примаат високи дози или кај пациенти со предиспонирачки фактори (на пример, историја на напади, третирана епилепсија или менингеални нарушувања) (погледнете во точка 4.8).

Ренално нарушување

Кај пациенти со ренално нарушување, дозата треба да се прилагоди во зависност од степенот на нарушувањето (погледнете во точка 4.2).

Кожни реакции

Доколку при започнувањето на терапијата се појави генерализирана еритема со покачена телесна температура поврзани со пустула, тоа може да биде симптом на акутна генерализирана егзантемозна пустулоза (AEGP, погледнете во точка 4.8). При оваа реакција потребен е прекин на терапијата со амоксицилин и секоја последователна администрација е контраиндицирана.

Амоксицилин треба да се избегнува ако постои сомневање за постоење на инфективна мононуклеоза поради тоа што појавата на морбилиформен исип е поврзана со оваа состојба по користењето на амоксицилин.

Jarisch-Herxheimer-ова реакција

Појавата на Jarisch-Herxheimer-ова реакција била забележана по терапијата со амоксицилин на Лајмската болест (погледнете во точка 4.8). Таа е директен резултат на бактерицидното дејство на амоксицилин на бактеријата предизвикувач на Лајмска болест, спирохетата *Borrelia burgdorferi*. Пациентите треба да се уверат дека ова е вообичаена и генерално самоограничувачка последица на антибиотската терапија на Лајмската болест.

Прекумерен раст на резистентни микроорганизми

Продолжена употреба понекогаш може да резултира со прекумерен раст на резистентни микроорганизми.

Колитис предизвикан од антибиотици е пријавен кај приближно сите антибиотици и тој може да варира во тежината од благи форми до форми опасни по живот (погледнете во точка 4.8). Поради тоа, важно е да се разгледа оваа дијагноза кај пациенти кои имаат дијареја за време на или после администрацијата на било кои антибиотици. Доколку се појави колитис предизвикан од антибиотици, терапијата со амоксицилин треба веднаш да се прекине, да се консултира лекар и да се започне со соодветна терапија. Анти-перисталтичните лекови се контраиндицирани во оваа ситуација.

Продолжена терапија

За време на продолжената терапија се препорачува периодична проценка на функциите на системите на органи, вклучително и на бубрезите, на црниот дроб и на хематопоезската функција. Била пријавена појава на покачени нивоа на ензими на црниот дроб и промени на крвната слика (погледнете во точка 4.8).

Антикоагуланси

Кај пациенти кои примаат амоксицилин ретко било пријавено продолжување на протромбинското време. При истовремено препишување на антикоагуланси треба да се преземе соодветен мониторинг. Може да биде потребно прилагодување на дозата на пероралните



антикоагуланси за да се одржи посакуваното ниво на антикоагулација (погледнете во точка 4.5 и 4.8).

Кристалурија

Кај пациенти со намалена екскреција на урина, многу ретко била забележана појава на кристалурија (вклучително акутно ренално оштетување), претежно при парентерална терапија. За време на администрацијата на високи дози на амоксицилин, препорачливо е да се одржи адекватен внес на течности и уринарен излез со цел да се намали можноста за појава на амоксицилинска кристалурија. Кај пациенти со катетри во мочниот меур, треба да се врши редовна проверка на проодноста (погледнете во точка 4.8 и 4.9).

Интерференција со дијагностички тестови

Покачените серумски и уринарни нивоа на амоксицилин влијаат на одредени лабораториски тестови. Поради високите уринарни концентрации на амоксицилин, при хемиските методи често доаѓа до појава на лажно позитивни резултати на тестовите.

Кога се тестира присуството на глукоза во урината во текот на лекувањето со амоксицилин, препорачливо е да се користат ензимски глукозо оксидазни методи.

Присуството на амоксицилин може да им влијае на резултатите од анализата на естриол кај бремени жени.

Важни информации за некои од помошните супстанции на лекот Хиконцил

Тврдите капсули Хиконцил ја содржат азо бојата азорубин (E122), која може да предизвика алергиски реакции. Таа може да има несакани дејства врз активноста и вниманието на децата. Прашокот за перорална суспензија Хиконцил содржи аспартам (E951), кој е извор на фенилаланин. Тоа може да бидат штетно за луѓето со фенилкетонурија.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Метотрексат

Пеницилините може да ја намалат екскрецијата на метотрексат, предизвикувајќи потенцијално зголемување на токсичноста.

Пробенецид

Не се препорачува истовремена употреба на пробенецид. Пробенецид ја намалува реналната тубуларна секреција на амоксицилин. Истовремената употреба на пробенецид може да резултира со зголемени и пролонгирани нивоа на амоксицилин во крвта.

Алопуринол

Истовремената администрација на алопуринол за време на терапијата со амоксицилин може да ја зголеми веројатноста од појава на алергиски реакции на кожата.

Тетрациклини

Тетрациклините и другите бактериостатски лекови може да им влијаат на бактерицидните дејства на амоксицилин.

Перорални антикоагуланси

Пероралните антикоагуланси и пеницилинските антибиотици широко се користат во праксата без извештаи за интеракција. Меѓутоа, во литературата постојат случаи на зголемување на меѓународниот нормализиран однос кај пациенти што се на терапија со аценокумарол или варфарин и на кои им била пропишана терапија со амоксицилин. Ако ко-администрацијата е неопходна, треба внимателно да се следат протромбинското време или меѓународниот нормализиран однос со намалување или зголемување на дозата на амоксицилин. Покрај тоа, може да биде потребно и прилагодување на дозата на пероралните антикоагуланси (погледнете во точка 4.4 и 4.8).



Метотрексат

Пеницилините може да ја намалат екскрецијата на метотрексат, предизвикувајќи потенцијално зголемување на токсичноста.

4.6 Бременост и лактација

Бременост

Студиите на животни не укажуваат на директни или индиректни штетни дејства во однос на репродуктивна токсичност. Ограничениот број на податоци за употребата на амоксицилин за време на бременоста кај луѓето не укажуваат на зголемен ризик од појава на конгенитални малформации. Амоксицилинот може да се користи во текот на бременоста, кога потенцијалните придобивки ги надминуваат потенцијалните ризици поврзани со терапијата.

Доење

Амоксицилин се излачува во мајчиното млеко во мали количини со можен ризик од појава на сензибилизација. Како резултат на тоа, можна е појава на дијареја и габични инфекции на мукозните мембрани на новороденчето што се дои, така што доењето можеби ќе треба да се прекине. Амоксицилин треба да се користи за време на доењето само по проценка на односот на користа/ризикот од страна на надлежниот лекар.

Плодност

Не постојат податоци за дејствата на амоксицилин врз плодноста кај луѓето. Репродуктивните студии кај животни не покажале дејства врз плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не се изведени студии за влијанието врз способноста за возење или ракување со машини. Сепак, може да дојде до појава на несакани дејства (на пример, алергиски реакции, вртоглавица, конвулзии), кои можат да влијаат врз способноста за возење и за ракување со машини (погледнете во точка 4.8).

4.8 Несакани дејства

Најчесто пријавени несакани дејства на лекот се дијареја, гадење и исип на кожата.

Несаканите дејства кои произлегуваат од клиничките студии и пост-маркетиншкото искуство со амоксицилин, дадени преку MedDRA класата на системи на органи, се наведени подолу.

Следните терминологи се користат со цел да се класифицира честотата на појава на несакани дејства.

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$)
- Многу ретки ($< 1/10.000$)
- Непознати (честотата не може да се пресмета од достапните податоци)



Системи на органи	Несакани дејства
Инфекции и инфестации	
Многу ретки	Мукокутана кандидијаза
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
Многу ретки	Реверзибилна леукопенија (вклучувајќи тешка неутропенија и агранулоцитоза), реверзибилна тромбоцитопенија и хемолитичка анемија.

Системи на органи	Несакани дејства
	Продолжување на времето на крвавење и на протромбинското време (погледнете во точка 4.4).
Нарушувања на имунолошкиот систем	
Многу ретки	Тешки алергиски реакции, вклучувајќи ангионевротски едем, анафилакса, серумска болест и хиперсензитивен васкулитис (погледнете во точка 4.4).
Непознати	Jarisch-Herxheimer-ова реакција (погледнете во точка 4.4).
Нарушувања на нервниот систем	
Многу ретки	Хиперкинезија, вртоглавица и конвулзии (погледнете во точка 4.4).
Непознати	Асептичен менингитис
Кардијални нарушувања	
Непознати	Коунис синдром
Гастроинтестинални нарушувања	
<i>Податоци од клинички студии</i>	
*Чести	Дијареја и гадење
*Помалку чести	Повраќање
<i>Пост-маркетиншки податоци</i>	
Многу ретки	Колитис предизвикан од антибиотици (вклучувајќи псевдомембранозен колитис и хеморагичен колитис, погледнете во точка 4.4). Црн влакнест јазик Површинска дисколорација на заби [#]
Непознати	Синдром на ентероколитис предизвикан од лекот
Хепатобилијарни нарушувања	
Многу ретки	Хепатитис и холестатска жолтица. Благо покачување на AST и/или ALT
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
<i>Податоци од клинички студии</i>	
*Чести	Кожен исип
*Помалку чести	Уртикарија и пруритус
<i>Пост-маркетиншки податоци</i>	
Многу ретки	Кожни реакции како што се еритема мултиформе, Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза, булезен и ексфолијативен дерматитис и акутна генерализирана егзантемозна пустулоза (AGEP) (погледнете во точка 4.4) и реакција од лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS).
Непознати	Линеарно IgA заболување
Ренални и уринарни нарушувања	
Многу ретки	Интерстицијален нефритис
Непознати	Кристалурија (вклучително акутно ренално



Системи на органи	Несакани дејства
	оштетување) (погледнете во точка 4.4 и 4.9 Предозирање)
* Инциденцата на овие несакани дејства е добиена од клинички студии кои вкупно вклучуваат приближно 6.000 возрасни и педијатриски пациенти на терапија со амоксицилин. # Само за формулации на растворливи таблети и перорална суспензија Забележана е површинска промена на бојата на забите кај децата. Добра орална хигиена може да помогне во спречувањето на промената на бојата на забите, затоа што таа обично може да се отстрани со четкање на забите.	

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми

Може да дојде до појава на гастроинтестинални симптоми (како што се гадење, повраќање и дијареја) и нарушување на балансот на течности и електролити. Била забележана појава на амоксицилинска кристалурија, која во некои случаи предизвикала и бубрежна инсуфициенција (погледнете во точка 4.4). Кај пациенти со нарушена бубрежна функција или кај оние кои примаат високи дози може да дојде до појава на конвулзии (погледнете во точка 4.4 и 4.8).

Третман

Гастроинтестиналните симптоми може да се третираат симптоматски, со внимавање на балансот на вода/електролити.
Амоксицилин може да се отстрани од циркулацијата со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: антибактериски лекови за системска употреба, пеницилини со проширен спектар, АТС код: J01CA04.

Механизам на дејство

Амоксицилинот е семисинтетски пеницилин (бета-лактамски антибиотик) кој инхибира еден или повеќе ензими (често наречени пеницилин-врзувачки протеини (PBPs) во рамки на биосинтетскиот пат на бактерискиот пептидогликан, кој е интегрална структурна компонента на бактерискиот клеточен ѕид. Инхибицијата на синтезата на пептидогликан води до ослабување на клеточниот ѕид, што е обично проследено со клеточна лиза и умирање. Амоксицилин е осетлив на разложување од страна на бета-лактамазите произведени од резистентни бактерии и поради тоа спектрумот на дејство на амоксицилинот не вклучува микроорганизми кои ги создаваат овие ензими.

Фармакокинетска/Фармакодинамска поврзаност

Времето над минималната инхибиторна концентрација ($T > MIC$) се смета за главен фактор за ефикасноста на амоксицилинот.

Механизми на резистентност

Главните механизми на резистентност на амоксицилин се:



- Дезактивирање од страна на бактериски бета-лактамази
- Промена на пеницилин-врзувачките протеини (PBPs), што го редуцира афинитетот на антибиотикот за врзување со целта.

Непропустливоста на бактериите или на механизмите на ефлуксната пумпа може да предизвикаат или да придонесат за појавата на бактериската резистентност, особено кај Грам-негативните бактерии.

Гранични вредности

Според Европскиот Комитет за Испитување на Антимикробната Осетливост (EUCAST) верзија 5.0, граничните вредности на MIC (минимална инхибиторна концентрација) за амоксицилин се:

Микроорганизми	MIC Гранични вредности на осетливост (mg/L)	
	Осетливи ≤	Резистентни >
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Забелешка ²	Забелешка ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
<i>Streptococcus</i> групи A, B, C и G	Забелешка ⁴	Забелешка ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Забелешка ⁵	Забелешка ⁵
Viridans група на streptococci	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Забелешка ⁷	Забелешка ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Грам-позитивни анаеробни, освен <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Грам-негативни анаеробни ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Гранични вредности кои не се поврзани со видовите	2	8

¹ Дивите-типови на Enterobacteriaceae се категоризираат како осетливи на аминокпеницилините. Некои земји претпочитаат да ги категоризираат изолатите од див тип на *E. coli* и *P. mirabilis* како умерено остеливи. Доколку е таков случајот, користете ја MIC граничната вредност на осетливост од $S \leq 0,5$ mg/L.

² Повеќето стафилококи се производители на пеницилиназа, и тие се резистентни на амоксицилин. Изолатите отпорни на метицилин се, со неколку исклучоци, отпорни на бета-лактамските агенси.

³ Осетливоста на амоксицилин може да се заклучи од ампицилин.

⁴ Осетливоста на групите *Streptococcus* A, B, C и G на пеницилини се заклучува од осетливоста на бензилпеницилин.

⁵ Граничните вредности се однесуваат само на не-менингитните изолати. За изолатите кои се категоризираат како умерено осетливи на ампицилин, избегнувајте перорална терапија со амоксицилин. Осетливоста е заклучена од MIC граничните вредности на ампицилин.

⁶ Граничните вредности се базирани на интравенска администрација. Бета-лактамските позитивни изолати треба да се пријават како резистентни.

⁷ Производители на Бета-лактамаза треба да се пријават како резистентни.

⁸ Осетливоста на амоксицилин може да се заклучи од бензилпеницилин

⁹ Граничните вредности се базирани на епидемиолошките намалени вредности (ECOFFs) кои разликуваат изолати од див тип од изолати со намалена осетливост.

¹⁰ Граничните вредности кои не се поврзани со видовите се базирани на дози од најмалку 0,5 g x 3 или 4 дози дневно (1,5 до 2 g/ден).

Преваленцата на резистентност за одредени видови може да варира географски и да се менува со тек на времето, и затоа е посакувана локалната информација за резистентност, особено кога

се лекуваат тешки инфекции. Неопходно е советување од страна на експерт кога локалната преваленца на резистентност е таква што користа од лекот е доведена во прашање кај некои типови на инфекции.

***In vitro* осетливост на микроорганизмите на амоксицилин**

Вообичаено осетливи видови

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми

Enterococcus faecalis

Бета-хемолитични streptococci (групи A, B, C и G)

Listeria monocytogenes

Видови за кои здобиената резистентност може да претставува проблем

Аеробни Грам-негативни микроорганизми

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Helicobacter pylori

Proteus mirabilis

Salmonella typhi

Salmonella paratyphi

Pasteurella multocida

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми

Коагулаза-негативни staphylococcus

Staphylococcus aureus[‡]

Streptococcus pneumoniae

Viridans група на streptococcus

Анаеробни Грам-позитивни микроорганизми

Clostridium spp.

Анаеробни Грам-негативни микроорганизми

Fusobacterium spp.

Други:

Borrelia burgdorferi

Наследно резистентни микроорганизми

Аеробни Грам-позитивни микроорганизми

Enterococcus faecium[†]

Аеробни Грам-негативни микроорганизми

Acinetobacter spp.

Enterobacter spp.

Klebsiella spp.

Pseudomonas spp.

Анаеробни Грам-негативни микроорганизми

Bacteroides spp. (многу соеви на *Bacteroides fragilis* се резистентни).

Други

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

[§] Природна умерена осетливост во отсуство на стекнат механизам на резистентност.

[‡] Речиси сите соеви на *S. aureus* се отпорни на амоксицилин, што се должи на производството на пеницилиназа. Покрај тоа, сите соеви резистентни на метицилин, се резистентни и на



5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Амоксицилин целосно се разложува во воден раствор при физиолошка рН вредност. Тој се апсорбира брзо и лесно по перорална администрација. По перорална администрација, биорасположивост на амоксицилин изнесува приближно 70%. Времето на достигнување на максималната плазматска концентрација (T_{max}) е приближно еден час.

Подолу се прикажани фармакокинетските резултати од една студија во која на групи на здрави доброволци на празен stomak им бил даван амоксицилин во доза од 250 mg три пати на ден.

C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max}^* (h)	$AUC_{(0-24h)}$ ($\mu\text{g.h/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)
$3,3 \pm 1,12$	$1,5 (1,0-2,0)$	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
*Средна вредност (опсег)			

Во дозен опсег од 250 до 3000 mg, биорасположивоста е линеарна во однос на дозата (мерена како C_{max} и AUC). Истовременото внесување на храна не и влијае на апсорпцијата. Хемодијализата може да се користи за отстранување на амоксицилин.

Дистрибуција

Приближно 18% од вкупниот плазматски амоксицилин е врзан за протеините и волуменот на дистрибуција е од приближно 0,3 до 0,4 l/kg.

По интравенска администрација, амоксицилинот е пронајден во жолчното кесе, стомачното ткиво, кожата, мастите, мускулните ткива, синовијалната и перитонеалната течност, жолчката и гнојниот ескудат. Амоксицилин не се дистрибуира соодветно во цереброспиналната течност.

Од студиите на животни не постои доказ за значително задржување во ткивата на материјал добиен од разложувањето на лекот. Амоксицилин, како и повеќето пеницилини, може да се открие во млекото (погледнете во точка 4.6).

Се докажа дека амоксицилин ја преминува плацентарната бариера (погледнете во точка 4.6).

Биотрансформација

Амоксицилин делумно се излачува во урината во форма на неактивна пеницилинска киселина во количини еднакви на 10 до 25% од почетната доза.

Елиминација

Главниот пат на елиминација на амоксицилин е преку бубрезите.

Амоксицилин кај здрави волонтери има просечен полуживот на елиминација од приближно еден час и просечен вкупен клиренс од околу 25 l/час. Првите 6 часа по администрација на единечна доза на амоксицилин од 250 mg или 500 mg во урината се екскретира во непроменета форма приближно 60 до 70% од амоксицилинот. Од разни истражувања се докажа дека уринарната екскреција на амоксицилин изнесува 50-85% во период од 24 часа. Истовремената употреба на пробененид ја одложува екскрецијата на амоксицилин (погледнете во точка 4.5).

Возраст

Полуживотот на елиминација на амоксицилин е сличен кај децата на возраст од приближно 3 месеци до 2 години и кај постарите деца и возрасните. Кај многу мали деца (вклучувајќи и предвремено родени новороденчиња) во првата недела од животот интервалот на дозирање не треба да надминува администрација два пати на ден, поради незрелоста на реналниот пат на елиминација. Поради тоа што кај постарите пациенти постои поголема веројатност од намалена



ренална функција, треба да се внимава при изборот на дозата, а може да биде корисно и следење на бубрежната функција.

Пол

По перорална администрација на амоксицилин кај здрави машки и женски волонтери, полот нема значително влијание врз фармакокинетиката на амоксицилин.

Ренално нарушување

Вкупниот серумски клиренс на амоксицилин се намалува пропорционално со намалувањето на функцијата на бубрезите (погледнете во точка 4.2 и 4.4).

Хепатално нарушување

Пациентите со хепатално нарушување треба да се дозираат со претпазливост и хепаталната функција треба да се следи на редовни интервали.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Неклиничките податоци не укажуваат на посебна опасност од примената на лекот кај децата, врз база на студиите за безбедносна фармакологија, токсичност на повеќекратна доза, генотоксичност и токсичност врз репродукцијата и развојот. Не се изведени студии за канцерогеност со амоксицилин.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Капсули

- *Јадро на капсулата*
магнезиум стеарат (E470b)
колоидна безводна силика (E551)

- *Обвивка на капсулата*
титаниум диоксид (E171)
жолт железо оксид (E172)
црвен железо оксид (E172)
индиготин (E132)
азорубин (E122)
желатин (E441)

Прашок за перорална суспензија

арома на лимон
арома на праска-кајсија
лимонска киселина (E330)
натриум бензоат (E211)
аспартам (E951)
талк (E553b)
натриум цитрат
арома на портокал
гуар галактоманан
колоидна безводна силика (E551)
силика (E551)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

Капсули: 3 години

Прашок за перорална суспензија: 3 години

Подготвената суспензија може да се употребува во рок од 14 дена ако се чува во ладилник на температура од 2°C до 8°C

6.4 Начин на чување

Капсули

Да се чуваат на температура до 25°C.

Да се чуваат во оригиналното пакување за да се заштитат од светлина.

Прашок за перорална суспензија

Да се чува на температура до 25°C.

За условите за чување на подготвената суспензија, погледнете во точка 6.3

6.5 Пакување

Блистер (Al фолија, PVC фолија): 16 тврди капсули од 250 mg (2 блистери по 8 капсули), во пакување.

Блистер (Al фолија, PVC фолија): 16 тврди капсули од 500 mg (2 блистери по 8 капсули), во пакување.

Шишенце (жолтеникаво-кафеаво стакло, Ph. Eur. Тип III), пластично капаче, пластична одмерна лажичка: 11 g прашок за подготовка на 100 ml перорална суспензија, во пакување.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

Инструкции за подготовка на суспензијата и пакување

За подготовка на суспензијата, секогаш користете пречистена вода или претходно зовриена и оладена вода. Најпрво свртете го шишето наопаку и малку промешајте го за да се ослободи прашокот.

За да подготвите 100 ml од суспензијата (250 mg/5 ml), потребно е 92 ml вода. Додајте приближно една четвртина од потребната количина на вода во прашокот. Затворете го шишето и добро промешајте го за да се раствори целиот прашок. Потоа додадете го остатокот од водата и повторно добро промешајте го. Подготвената суспензија мора да ја достигне линијата означена на шишенцето.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

250 mg тврди капсули: 11-886/6

500 mg тврди капсули: 11-886/7

250 mg/5 ml прашок за перорална суспензија: 11-885/3



9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 02.02.1996

Датум на последна обнова:

250 mg/5 ml прашок за перорална суспензија: 09.06.2016

250 mg тврди капсули: 19.08.2016

500 mg тврди капсули: 19.08.2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2024 година

