

1.3.1	Amoxicillin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA,
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

1.3.1	Amoxicillin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Amoxicillin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Hiconcil 750 mg disperzibilne tablete
Hiconcil 1000 mg disperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Hiconcil 750 mg disperzibilne tablete

Ena disperzibilna tableta vsebuje 750 mg amoksicilina (v obliki amoksicilin trihidrata).

Hiconcil 1000 mg disperzibilne tablete

Ena disperzibilna tableta vsebuje 1000 mg amoksicilina (v obliki amoksicilin trihidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom: aspartam (E951)

Hiconcil 750 mg disperzibilne tablete

Ena disperzibilna tableta vsebuje 22 mg aspartama.

Hiconcil 1000 mg disperzibilne tablete

Ena disperzibilna tableta vsebuje 30 mg aspartama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzibilna tableta

Hiconcil 750 mg disperzibilne tablete

Bele do rumeno bele, ovalne, bikonveksne tablete, z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjeno oznako "A2" na drugi strani. Velikost tablete: približno 19 x 10 mm. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Hiconcil 1000 mg disperzibilne tablete

Bele do rumeno bele, ovalne, bikonveksne tablete, z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjeno oznako "A3" na drugi strani. Velikost tablete: približno 20 x 10 mm. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Hiconcil je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1):

- akutni bakterijski sinuzitis
- akutni otitis media
- akutni streptokokni tonzilitis in faringitis
- akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa
- pljučnica, dobljena v domačem okolju
- akutni cistitis
- asimptomatska bakteriurija v nosečnosti
- akutni pielonefritis
- tifus in paratifus
- zobni absces s celulitisom, ki se širi

1.3.1	Amoxicillin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- okužbe umetnih sklepov
- eradikacija *Helicobacter pylori*
- lymska borelioza

Zdravilo Hiconcil je indicirano tudi za preventivo endokarditisa.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pri izbiri odmerka zdravila Hiconcil za zdravljenje posamezne okužbe je treba upoštevati:

- pričakovane patogene in verjetnost njihove občutljivosti za protibakterijska zdravila (glejte poglavje 4.4);
- izrazitost in mesto okužbe;
- bolnikovo starost, telesno maso in delovanje ledvic, kot je prikazano spodaj.

Trajanje zdravljenja je treba določiti glede na vrsto okužbe in bolnikov odziv in bi praviloma moralo biti najkrajše možno. Nekatere okužbe zahtevajo dolgotrajnejše zdravljenje (glejte poglavje 4.4. glede dolgotrajnega zdravljenja).

Odrasli in otroci \geq 40 kg

Indikacija*	Odmerek*
Akutni bakterijski sinuzitis	250 mg do 500 mg vsakih 8 ur ali 750 mg do 1 g vsakih 12 ur.
Asimptomatska bakteriurija v nosečnosti	
Akutni pielonefritis	Pri hudih okužbah 750 mg do 1 g vsakih 8 ur.
Zobni absces s celulitisom, ki se širi	Akutni cistitis se lahko zdravi s 3 g dvakrat dnevno en dan.
Akutni cistitis	
Akutni otitis media	500 mg vsakih 8 ur, 750 mg do 1 g vsakih 12 ur. Pri hudih okužbah 750 mg do 1 g vsakih 8 ur 10 dni.
Akutni streptokokni tonzilitis in faringitis	
Akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa	
Pljučnica, dobljena v domačem okolju	500 mg do 1 g vsakih 8 ur.
Tifus in paratifus	500 mg do 2 g vsakih 8 ur.
Okužbe umetnih sklepov	500 mg do 1 g vsakih 8 ur.
Preventiva endokarditisa	2 g peroralno, enkratni odmerek 30 do 60 minut pred posegom.
Eradikacija <i>Helicobacter pylori</i>	750 mg do 1 g dvakrat dnevno v kombinaciji z zaviralcem protonske črpalke (npr. omeprazol, lansoprazol) in drugim antibiotikom (npr. klaritromicin, metronidazol) 7 dni.
Lymska borelioza (glejte poglavje 4.4)	Zgodnji stadij: 500 mg do 1 g vsakih 8 ur do največ 4 g/dan v deljenih odmerkih 14 dni (od 10 do 21 dni). Pozni stadij (sistemska prizadetost): 500 mg do 2 g vsakih 8 ur do največ 6 g/dan v deljenih odmerkih, od 10 do 30 dni.

1.3.1	Amoxicillin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

*Upoštevati je treba uradne smernice zdravljenja za vsako indikacijo.

Pediatrična populacija

Otroke, ki tehtajo manj kot 40 kg, lahko zdravimo z amoksicilinom v obliki kapsul, disperzibilnih tablet ali suspenzije.

Suspenzija amoksicilina za otroke je priporočljiva za otroke, mlajše od šestih mesecev.

Otrokom, ki tehtajo 40 kg ali več, je treba predpisati odmerke za odrasle.

Otroci < 40 kg

Priporočeni odmerki:

Indikacija⁺	Odmerek⁺
Akutni bakterijski sinuzitis	20 do 90 mg/kg/dan v deljenih odmerkih.*
Akutni otitis media	
Pljučnica, dobljena v domačem okolju	
Akutni cistitis	
Akutni pielonefritis	
Zobni absces s celulitisom, ki se širi	
Akutni streptokokni tonzilitis in faringitis	40 do 90 mg/kg/dan v deljenih odmerkih.*
Tifus in paratifus	100 mg/kg/dan v treh deljenih odmerkih.
Preventiva endokarditisa	50 mg/kg peroralno, enkratni odmerek 30 do 60 minut pred posegom.
Lymška borelioz (glejte poglavje 4.4)	Zgodnji stadij: 25 do 50 mg/kg/dan v treh deljenih odmerkih, od 10 do 21 dni. Pozni stadij (sistemska prizadetost): 100 mg/kg/dan v treh deljenih odmerkih, od 10 do 30 dni.

⁺Upoštevati je treba uradne smernice zdravljenja za vsako indikacijo.
*Sheme odmerjanja dvakrat na dan pridejo v poštev le, če je odmerek v zgornjem delu razpona.

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara ledvic

GFR (ml/min)	Odrasli in otroci ≥ 40 kg	Otroci < 40 kg[#]
večja od 30	prilagoditev ni potrebna	prilagoditev ni potrebna
10 do 30	največ 500 mg dvakrat na dan	15 mg/kg dvakrat na dan (največ 500 mg dvakrat na dan)
manjša od 10	največ 500 mg na dan	15 mg/kg v enkratnem dnevnem odmerku (največ 500 mg)

[#]V večini primerov je zaželena parenteralna terapija.

Bolniki, ki so na hemodializi

Amoksicilin se s hemodializo lahko odstrani iz obtoka.

	Hemodializa
Odrasli in otroci > 40 kg	500 mg vsakih 24 ur

1.3.1	Amoxicillin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	Pred hemodializo je treba uporabiti dodaten odmerek 500 mg. Za obnovitev koncentracije zdravila v obtoku je treba po hemodializi uporabiti dodaten odmerek 500 mg.
Otroci < 40 kg	15 mg/kg/dan v enem dnevnem odmerku (največ 500 mg). Pred hemodializo je treba uporabiti dodaten odmerek 15 mg/kg. Za obnovitev koncentracije zdravila v obtoku je treba po hemodializi uporabiti dodaten odmerek 15 mg/kg

Pri bolnikih, ki so na peritonealni dializi
Amoksicilin največ 500 mg/dan.

Okvara jeter

Zdravilo je treba odmerjati previdno in v rednih presledkih je treba kontrolirati delovanje jeter (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Način uporabe

Zdravilo Hiconcil je za peroralno uporabo.

Hrana ne poslabša absorpcije zdravila Hiconcil.

Zdravljenje je mogoče začeti parenteralno v skladu s priporočili za odmerjanje za intravensko obliko in ga nadaljevati s peroralno obliko.

Tablete se lahko uporabijo na dva načina. Mogoče jih je najprej razpustiti v vodi in nato popiti ali pa jih vzeti neposredno z vodo. Tablete lahko za lažje požiranje prelomite.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, kateri koli penicilin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Anamneza hude takojšnje preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaksije) na kakšno drugo betalaktamsko zdravilo (npr. cefalosporin, karbapenem ali monobaktam).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Pred uvedbo zdravljenja z amoksicilinom je treba natančno poizvedeti glede predhodnih preobčutljivostnih reakcij na peniciline, cefalosporine ali druge betalaktame (glejte poglavje 4.3 in 4.8).

Pri bolnikih, ki prejemajo penicilin, so poročali o resnih in občasno smrtno nevarnih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaktoidnimi reakcijami in hudimi kožnimi neželenimi učinki). Preobčutljivostne reakcije lahko napredujejo tudi v Kounisov sindrom, resno alergijsko reakcijo, ki lahko povzroči miokardni infarkt (glejte poglavje 4.8). Te reakcije so verjetnejše pri osebah z anamnezo preobčutljivosti za penicilin in pri atopičnih posameznikih. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje z amoksicilinom prekiniti in uvesti ustrezno drugo zdravljenje.

O sindromu enterokolitisa, povzročenega z zdravili (DIES - Drug-induced enterocolitis syndrome), so poročali predvsem pri otrocih, ki so prejeli amoksicilin (glejte poglavje 4.8). DIES je alergijska reakcija z vodilnim simptomom dolgotrajnega bruhanja (1-4 ure po zaužitju) brez alergijskih kožnih ali dihalnih simptomov. Nadaljnji simptomi lahko vključujejo bolečine v trebuhu, drisko, hipotenzijo ali levkocitozo z nevtrofilijo. Obstajajo hudi primeri, vključno z napredovanjem do šoka.

Neobčutljivi mikroorganizmi

PI_Text046328_1	- Updated:	Page 6 of 15
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Amoxicillin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Amoksicilin ni primeren za zdravljenje nekaterih vrst okužb, razen če je patogen že dokumentiran in znano občutljiv, ali če obstaja zelo velika verjetnost, da bi bil patogen primeren za zdravljenje z amoksicilinom (glejte poglavje 5.1). To še posebej velja v primeru zdravljenja bolnikov z okužbami sečil in hudimi okužbami ušesa, nosu ali žrela.

Konvulzije

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, bolnikom, ki dobivajo velike odmerke, in bolnikom s predispozicijskimi dejavniki (kot so npr. konvulzije v anamnezi, zdravljena epilepsija ali meningealne bolezni) se lahko pojavijo konvulzije (glejte poglavje 4.8).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerek prilagoditi stopnji okvare (glejte poglavje 4.2).

ĶoŹne reakcije

Ķe se na začetku zdravljenja pojavi generaliziran eritem z zvišano telesno temperaturo in pustulami, je to lahko simptom akutne generalizirane eksantematozne pustuloze (AGEP) (glejte poglavje 4.8). Ta reakcija zahteva prenehanje uporabe amoksicilina in pomeni kontraindikacijo za vsako poznejšo uporabo.

Uporabi amoksicilina se je treba izogniti v primeru suma na infekcijsko mononukleozo, ker je bila uporaba amoksicilina pri tej bolezni povezana s pojavom morbiliformnega izpušĉaja.

Jarisch-Herxheimerjeva reakcija

Po zdravljenju lymške boreliozе z amoksicilinom so opaŹali Jarisch-Herxheimerjevo reakcijo (glejte poglavje 4.8). Ta nastane neposredno zaradi baktericidnega delovanja amoksicilina na bakterijo-povzroĉiteljico lymške boreliozе, spiroheto *Borrelia burgdorferi*. Bolnikom je treba povedati, da je to pogosta posledica antibiotiĉnega zdravljenja lymške boreliozе in po navadi mine sama od sebe.

Razrast neobĉutljivih mikroorganizmov

Dolgotrajna uporaba lahko obĉasno povzroĉi razrast neobĉutljivih organizmov.

Z antibiotikom povezani kolitis je opisan pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih in lahko sega od blagega do smrtno nevarnega (glejte poglavje 4.8). Zato je na to diagnozo treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo ali po uporabi kateregakoli antibiotika dobijo drisko. Ķe se pojavi z antibiotikom povezani kolitis, je treba z uporabo amoksicilina nemudoma konĉati, se posvetovati z zdravnikom in uvesti ustrezno zdravljenje. Antiperistaltiĉna zdravila so v takšnem primeru kontraindicirana.

Podaljšana terapija

Med podaljšanim zdravljenjem je priporoĉljivo redno preverjati delovanje organskih sistemov, vkljuĉno z ledvicami, jetri in hematopoetskim sistemom. Poroĉali so o zvišanju jetrnih encimov in spremembi krvne slike (glejte poglavje 4.8).

Antikoagulant

Pri bolnikih, ki so dobivali amoksicilin, je bilo v redkih primerih opisano podaljšanje protrombinskega ĉasa. Med soĉasno uporabo antikoagulantov so potrebne ustrezne kontrole. Za vzdrŹevanje Źelene stopnje antikoagulacije je lahko potrebna prilagoditev odmerka peroralnih antikoagulantov (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Kristalurija

Pri bolnikih z zmanjšanim izloĉanjem urina so v redkih primerih opaŹali kristalurijo (vkljuĉno z akutno ledviĉno poškodbо), predvsem med parenteralnim zdravljenjem. Med uporabo velikih odmerkov amoksicilina je priporoĉljivo vzdrŹevati ustrezen vnos tekoĉin in izloĉanje urina, da bi zmanjšali moŹnost amoksicilinske kristalurije. Pri bolnikih z urinskim katetrom je treba prehodnost katetra redno preverjati (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

1.3.1	Amoxicillin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Vpliv na diagnostične preiskave

Verjetno je, da zvišana koncentracija amoksicilina v serumu in urinu vpliva na določene laboratorijske preiskave. Zaradi visoke koncentracije amoksicilina v urinu so s kemičnimi metodami pogosti lažno pozitivni rezultati.

Med zdravljenjem z amoksicilinom je za testiranje glukoze v urinu treba uporabljati encimske metode z glukoza-oksido.

Prisotnost amoksicilina lahko zmoti rezultate preskusa za estriol pri nosečnicah.

Aspartam (E951)

Aspartam je vir fenilalanina. Lahko je škodljiv za bolnike s fenilketonurijo.

To zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih s fenilketonurijo.

Predkliničnih in kliničnih podatkov, s pomočjo katerih bi se ocenila uporaba aspartama pri dojenčkih, mlajših od 12 tednov, ni.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Probenecid

Sočasna uporaba probenecida se ne priporoča. Probenecid zmanjša ledvično tubulno sekrecijo amoksicilina. Sočasna uporaba probenecida lahko povzroči povečanje in podaljšanje koncentracije amoksicilina v krvi.

Alopurinol

Sočasna uporaba alopurinola med zdravljenjem z amoksicilinom lahko poveča verjetnost alergijskih kožnih reakcij.

Tetraciklini

Tetraciklini in druga bakteriostatična zdravila lahko vplivajo na baktericidni učinek amoksicilina.

Peroralni antikoagulant

Peroralni antikoagulant in penicilinski antibiotiki so se v praksi na široko uporabljali brez poročanj o interakcijah. Vendar so v literaturi opisani primeri povečanja internacionalnega normaliziranega razmerja pri bolnikih, ki so jemali acenokumarol ali varfarin, in so dobili ciklus amoksicilina. Če je potrebna sočasna uporaba, je treba protrombinski čas in internacionalno normalizirano razmerje natančno kontrolirati, ko se amoksicilin začne uporabljati in ko se njegova uporaba konča. Poleg tega so lahko potrebne prilagoditve odmerka peroralnih antikoagulantov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Metotreksat

Penicilini lahko zmanjšajo izločanje metotreksata in tako lahko povečajo toksičnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na reproduktivno toksičnost. Maloštevilni podatki o uporabi amoksicilina med nosečnostjo pri človeku ne kažejo povečanega tveganja prirojenih malformacij. Amoksicilin se lahko uporablja v nosečnosti, ko možne koristi odtehtajo morebitna tveganja, povezana z zdravljenjem.

Dojenje

PI_Text046328_1	- Updated:	Page 8 of 15
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Amoxicillin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Amoksicilin se izloča v materino mleko v majhnih količinah z možnim tveganjem za senzibilizacijo. Zato se pri dojenem otroku lahko pojavita driska in glivična okužba sluznic; zaradi česar bo morda treba dojenje prekiniti. Amoksicilin naj bi med obdobjem dojenja uporabili šele, ko lečeči zdravnik oceni korist in tveganje.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih amoksicilina na plodnost pri ljudeh. Reprodukativne študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Vendar se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. alergijske reakcije, omotica, konvulzije), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje opisani neželeni učinki so driska, navzea in izpuščaj na koži.

Spodaj so naštetih neželeni učinki, zabeleženi v kliničnih študijah in med obdobjem nadzora po začetku trženja amoksicilina, predstavljeni po organskih sistemih MedDRA.

Za razvrstitev pojavljanja neželenih učinkov so uporabljeni naslednji izrazi:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo redki	Mukokutana kandidoza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo redki	Reverzibilna levkopenija (vključno z resno nevtropenijo ali agranulocitozo), reverzibilna trombocitopenija in hemolitična anemija. Podaljšanje časa krvavitve in protrombinskega časa (glejte poglavje 4.4).
Bolezni imunskega sistema	
Zelo redki	Resne alergijske reakcije, vključno z angionevrotičnim edemom, anafilaksijo, serumsko boleznijo in preobčutljivostnim vaskulitisom (glejte poglavje 4.4).
Neznana pogostnost	Jarisch-Herxheimerjeva reakcija (glejte poglavje 4.4).
Bolezni živčevja	
Zelo redki	Hiperkinezija, omotica in konvulzije (glejte poglavje 4.4).
Neznana pogostnost	Aseptični meningitis
Srčne bolezni	
Neznana pogostnost	Kounisov sindrom

1.3.1	Amoxicillin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Organski sistem	Neželeni učinki
Bolezni prebavil	
<i>Podatki iz kliničnih študij</i>	
*Pogosti	Driska in navzea
*Občasni	Bruhanje
<i>Podatki iz obdobja po pridobitvi dovoljenja za promet</i>	
Zelo redki	Z antibiotikom povezani kolitis (vključno s psevdomembranskim kolitisom in hemoragičnim kolitisom, glejte poglavje 4.4). Črn "dlakav" jezik Površinsko obarvanje zob [#]
Neznana pogostnost	Sindrom enterokolitisa, povzročenega z zdravili
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Zelo redki	Hepatitis in holestatska zlatenica. Zmerno zvišanje AST in/ali ALT (glejte poglavje 4.4).
Bolezni kože in podkožja	
<i>Podatki iz kliničnih študij</i>	
*Pogosti	Izpuščaj na koži
*Občasni	Urtikarija in srbenje
<i>Podatki iz obdobja po pridobitvi dovoljenja za promet</i>	
Zelo redki	Reakcije na koži, kot so multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozni in ekfoliativni dermatitis in akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) (glejte poglavje 4.4) ter reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS).
Neznana pogostnost	Linearna bolezen IgA
Bolezni sečil	
Zelo redki	Intersticijski nefritis
Neznana pogostnost	Kristaluriya (vključno z akutno ledvično poškodbo) (glejte poglavji 4.4 in 4.9)
*Navedena pojavnost (incidenca) teh neželenih učinkov temelji na kliničnih študijah s približno 6.000 odraslimi in pediatričnimi bolniki, ki so jemali amoksicilin. #Pri otrocih je bilo opisano površinsko obarvanje zob. Dobra ustna higiena lahko pomaga preprečiti obarvanje zob, ki ga je po navadi mogoče odstraniti s ščetkanjem.	

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

1.3.1	Amoxicillin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki prevelikega odmerjanja

Opazni so lahko gastrointestinalni simptomi (kot so navzea, bruhanje in driska) in moteno ravnovesje tekočine in elektrolitov. Opažali so amoksicilinsko kristalurijo, ki je v nekaterih primerih povzročila odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in bolnikih, ki dobivajo velike odmerke, se lahko pojavijo konvulzije (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravljenje zastrupitve

Prebavne simptome je mogoče zdraviti simptomatsko; pozornost je treba nameniti ravnovesju vode in elektrolitov.

Amoksicilin je mogoče iz obtoka odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, širokospektralni penicilini, oznaka ATC: J01CA04.

Način delovanja

Amoksicilin je polsintezni penicilin (betalaktamski antibiotik), ki zavira enega ali več encimov (beljakovin, ki vežejo penicilin, PBP – penicillin-binding proteins) v biosintezni poti bakterijskega peptidoglikana, ki je integralna sestavina zgradbe bakterijske celične stene. Zavrtje sinteze peptidoglikana oslabi celično steno, temu po navadi sledi liza celice in smrt.

Amoksicilin je občutljiv za razgradnjo z betalaktamazami, ki jih proizvajajo odporne bakterije, in zato spekter delovanja samega amoksicilina ne zajema organizmov, ki proizvajajo te encime.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Čas, ko koncentracija v serumu ostane nad minimalno inhibicijsko koncentracijo ($t > \text{MIK}$), velja kot glavna determinanta učinkovitosti amoksicilina.

Mehanizmi odpornosti

Glavna mehanizma odpornosti proti amoksicilinu sta:

- Inaktivacija z bakterijskimi betalaktamazami.
- Sprememba PBP, ki zmanjša afiniteto protibakterijskega zdravila za tarčo.

Nepermeabilnost bakterij ali mehanizmi efluksne črpalke lahko povzročijo odpornost bakterij ali pripomorejo k takšni odpornosti, zlasti pri gramnegativnih bakterijah.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti MIK za amoksicilin so navedene v EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), verzija 11.0.

Organizem	MIK mejne vrednosti (mg/l)	
	Občutljivi \leq	Odporni $>$
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Opomba ²	Opomba ²

1.3.1	Amoxicillin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
Streptokoki skupin A, B, C in G	Opomba ⁴	Opomba ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5 ⁵	1 ⁵
Streptokoki skupine Viridans	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,001 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Opomba ⁷	Opomba ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	IE	IE
Grampozitivni anaerobi razen <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Gramnegativni anaerobi ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Mejne vrednosti, ki niso vezane na vrsto	2	8

¹Mejne vrednosti aminopenicilina pri *Enterobacterales* temeljijo na intravenski uporabi. Pri peroralni uporabi so te mejne vrednosti relevantne samo za okužbe sečil. Mejne vrednosti za druge okužbe se še preverjajo.

²Večina stafilokokov proizvaja penicilinazo in so odporni proti amoksicilinu. Proti meticilinu odporni izolati so, z redkimi izjemami, odporni proti vsem betalaktamskim učinkovinam.

³O občutljivosti za amoksicilin je mogoče sklepati na podlagi ampicilina.

⁴O občutljivosti streptokokov skupin A, B, C in G za peniciline je mogoče sklepati na podlagi občutljivosti za benzilpenicilin.

⁵Za izključitev mehanizmov betalaktamske odpornosti se uporabi presejalni test z diskom oksacilina (1 µg) ali test za MIK benzilpenicilina. Če je test negativen (območje zaviranja oksacilina ≥ 20 mm, ali MIK benzilpenicilina ≤ 0,06 mg/l), se lahko brez nadaljnega testiranja vse betalaktamske učinkovine, za katere so na voljo klinične mejne vrednosti, prijavi kot občutljive.

⁶Izolate, pozitivne na betalaktamazo, se lahko prijavi kot odporne na amoksicilin. Za določanje betalaktamaze se lahko uporabijo testi na osnovi kromogenskega cefalosporina.

⁷Tiste, ki proizvajajo betalaktamaze, je treba prijaviti kot odporne.

⁸O občutljivosti za amoksicilin je mogoče sklepati na podlagi benzilpenicilina.

⁹Mejne vrednosti temeljijo na epidemioloških vrednostih ločevanja (ECOFF – epidemiological cut-off values), ki ločujejo divje tipe izolatov od izolatov z zmanjšano občutljivostjo.

IE = Ni dovolj dokazov, da je organizem ali skupina dobra tarča za zdravljenje z zdravilom.

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje zemljepisno in v času, zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Po potrebi je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

<i>In vitro</i> občutljivost mikroorganizmov na amoksicilin
Pogosto občutljive vrste
<u>Grampozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Betahemolitični streptokoki (skupin A, B, C in G) <i>Listeria monocytogenes</i>
Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost
<u>Gramnegativni aerobi:</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella typhi</i>

1.3.1	Amoxicillin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<i>Salmonella paratyphi</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Grampozitivni aerobi: Koagulaza-negativni stafilokoki <i>Staphylococcus aureus</i> [‡] <i>Streptococcus pneumoniae</i> Skupina <i>Streptococcus viridans</i>
Grampozitivni anaerobi: <i>Clostridium</i> spp.
Gramnegativni anaerobi: <i>Fusobacterium</i> spp.
Drugi: <i>Borrelia burgdorferi</i>
Inherentno odporni organizmi[†]
Grampozitivni aerobi: <i>Enterococcus faecium</i> [†]
Gramnegativni aerobi: <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
Gramnegativni anaerobi: <i>Bacteroides</i> spp. (številni sevi <i>Bacteroides fragilis</i> so odporni).
Drugi: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
[†] Naravna srednja občutljivost brez mehanizma pridobljene odpornosti. [‡] Zaradi tvorbe penicilinaze so proti amoksicilinu odporni skoraj vsi <i>S. aureus</i> . Poleg tega so proti amoksicilinu odporni vsi sevi, odporni proti meticilinu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Amoksicilin v vodni raztopini pri fiziološkem pH povsem disociira. Po peroralni uporabi se hitro in dobro absorbira. Po peroralni uporabi je biološka uporabnost amoksicilina približno 70 %. Čas do največje koncentracije v plazmi (t_{max}) je približno eno uro.

Spodaj so predstavljeni farmakokinetični rezultati študije, v kateri so amoksicilin 250 mg trikrat dnevno na tešče uporabili v skupinah zdravih prostovoljcev.

C_{max}	T_{max}^*	$AUC_{(0-24\ h)}$	$T_{1/2}$
($\mu\text{g/ml}$)	(ur)	($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	(ur)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1,0–2,0)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
*mediana (razpon)			

V razponu 250 do 3000 mg je biološka uporabnost linearna glede na odmere (merjena kot C_{max} in AUC). Sočasni vnos hrane ne vpliva na absorpcijo.

Za eliminacijo amoksicilina se lahko uporabi hemodializa.

Porazdelitev

Približno 18 % celotne količine amoksicilina v plazmi je vezanega na beljakovine. Navidezni volumen porazdelitve je približno 0,3 do 0,4 l/kg.

1.3.1	Amoxicillin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Po intravenski uporabi so našli amoksicilin v žolčniku, trebušnem tkivu, koži, maščevju, mišicah, sinovialni tekočini, peritonealni tekočini, žolču in gnoju. Amoksicilin se ne porazdeli ustrezno v cerebrospinalno tekočino.

Študije na živalih v tkivih niso pokazale znakov bistvenega zadrževanja snovi, nastalih iz učinkovine. Tako kot večino penicilinov je tudi amoksicilin mogoče najti v materinem mleku (glejte poglavje 4.6). Ugotovljeno je, da amoksicilin prehaja skozi placentno pregrado (glejte poglavje 4.6).

Biotransformacija

Amoksicilin se delno izloči v urinu kot neaktivna penicilojska kislina v količinah, ki ustrezajo od 10 do 25 % začetnega odmerka.

Izločanje

Glavna pot izločanja amoksicilina je skozi ledvice.

Amoksicilin ima pri zdravih osebah povprečen eliminacijski razpolovni čas približno eno uro in povprečen celotni očistek približno 25 l/uro. Približno 60 do 70 % amoksicilina se izloči nespremenjenega v urinu v prvih 6 urah po uporabi enega 250 mg ali 500 mg odmerka amoksicilina. Različne študije so ugotovile, da se v 24 urah v urinu izloči od 50 do 85 % amoksicilina. Sočasna uporaba probenecida upočasni izločanje amoksicilina (glejte poglavje 4.5).

Starost

Eliminacijski razpolovni čas amoksicilina je podoben pri otrocih od približno 3 mesecev do 2 let starosti, starejših otrocih in odraslih. Pri zelo mladih otrocih (vključno z nedonošenimi novorojenčki) v prvem tednu življenja interval uporabe zaradi nezrelosti ledvične poti izločanja ne sme presegati dajanja dvakrat na dan. Ker je verjetnost zmanjšane delovanja ledvic pri starejših bolnikih večja, je pri njih treba odmerek določiti previdno, koristno pa je tudi nadziranje delovanja ledvic.

Spol

Po peroralni uporabi amoksicilina pri zdravih preiskovancih in preiskovankah spol ne vpliva pomembno na farmakokinetiko amoksicilina.

Okvara ledvic

Celotni serumski očistek amoksicilina se zmanjšuje sorazmerno z zmanjševanjem delovanja ledvic (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter mora biti previdno in delovanje jeter je treba redno kontrolirati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študij kancerogenosti z amoksicilinom ni bilo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

aspartam (E951)

krospovidon

PI_Text046328_1	- Updated:	Page 14 of 15
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Amoxicillin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

magnezijev stearat (E470b)
aroma divje češnje (maltodekstrin, gliceriltriacetat (E1518), natrijev oktenilsukcinat škroba (E1450), sestavine za aromo)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Hiconcil 750 mg disperzibilne tablete

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 12, 14, 16, 20 in 30 disperzibilnih tablet, v škatli.

Hiconcil 1000 mg disperzibilne tablete

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 6, 8, 12, 14, 16, 20 in 24 disperzibilnih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02833/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2.7.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 5. 2023