POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ospamox 125 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo
Ospamox 250 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo
Ospamox 500 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ospamox 125 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo
5 ml rekonstituirane peroralne suspenzije vsebuje 125 mg amoksicilina (v obliki trihidrata).

Ospamox 250 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo
5 ml rekonstituirane peroralne suspenzije vsebuje 250 mg amoksicilina (v obliki trihidrata).

Ospamox 500 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo
5 ml rekonstituirane peroralne suspenzije vsebuje 500 mg amoksicilina (v obliki trihidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:
5 ml rekonstituirane peroralne suspenzije vsebuje 8,5 mg aspartama (E 951), 7,1 mg natrijevega benzoata (E 211), do 3,0 mg benzilalkohola, do 0,44 mg benzilbenzoata, 0,14 mg sorbitola (E 420), 100 ng žveplovega dioksida (E 220) in 0,68 mg glukoze.
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v 5 ml rekonstituirane peroralne suspenzije, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno suspenzijo

Bel do rahlo rumenkast prašek z vonjem po sadju.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

Odrasli in otroci ≥40 kg

Indikacija*	**Odmerek***
Akutni bakterijski sinuzitis	250 mg do 500 mg vsakih 8 ur ali 750 mg do 1 g vsakih 12 ur. Pri hudih okužbah 750 mg do 1 g vsakih 8 ur. Akutni cistitis se lahko zdravi s 3 g dvakrat dnevno en dan.
Asimptomatska bakteriurija v nosečnosti	
Akutni pielonefritis	
Zobni absces s celulitisom, ki se širi	
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 *Helicobacter pylori*	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.
* Upoštevati je treba uradne smernice zdravljenja za vsako indikacijo.	

Otroci <40 kg

Otroke lahko zdravimo z amoksicilinom v obliki kapsul, disperzibilnih tablet, suspenzije ali vrečic. 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.

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.
Lymska borelioza (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	prilagajanje ni potrebno	prilagajanje ni potrebno
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/dan	15 mg/kg v enkratnem dnevnem odmerku (največ 500 mg)
# V večini primerov je zaželjena parenteralna terapija.		

Bolniki, ki so na hemodializi

Amoksicilin se s hemodializo lahko odstrani iz obtoka.

	Hemodializa
Odrasli in otroci ≥ 40 kg	15 mg/kg/dan v enem dnevnem odmerku. 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 Ospamox je za peroralno uporabo.

Hrana ne poslabša absorpcije zdravila Ospamox.

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

Za navodila za rekonstitucijo zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

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). 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.

Neobčutljivi mikroorganizmi

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
Bolnikom 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).

Kožne reakcije
Če 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 izpuščaja.

Jarisch-Herxheimerjeva reakcija
Po zdravljenju lymske borelioze z amoksicilinom so opažali Jarisch-Herxheimerjevo reakcijo (glejte poglavje 4.8). Ta nastane neposredno zaradi baktericidnega delovanja amoksicilina na bakterijo-povzročiteljico lymske borelioze, spiroheto *Borrelia burgdorferi*. Bolnikom je treba povedati, da je to pogosta posledica antibiotičnega zdravljenja lymske borelioze in po navadi mine sama od sebe.

Razrast neobčutljivih mikroorganizmov
Dolgotrajna uporaba lahko občasno povzroči razrast neobčutljivih 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 katerega koli antibiotika dobijo drisko. Če se pojavi z antibiotikom povezani kolitis, je treba z uporabo amoksicilina nemudoma končati, se posvetovati z zdravnikom in uvesti ustrezno zdravljenje. Antiperistaltična zdravila so v takšnem primeru kontraindicirana.

Podaljšana terapija
Med podaljšanim zdravljenjem je priporočljivo redno preverjati delovanje organskih sistemov, vključno z ledvicami, jetri in hematopoetskim sistemom. Poročali so o zvišanju jetrnih encimov in spremembi krvne slike (glejte poglavje 4.8).

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

Kristalurija
Pri bolnikih z zmanjšanim izločanjem urina so v redkih primerih opažali kristalurijo, predvsem med parenteralnim zdravljenjem. Med uporabo velikih odmerkov amoksicilina je priporočljivo

vzdrževati ustrezen vnos tekočin in izločanje urina, da bi zmanjšali možnost amoksicilinske kristalurije. Pri bolnikih z urinskim katetrom je treba prehodnost katetra redno preverjati (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

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-oksidazo.

Prisotnost amoksicilina lahko zmoti rezultate preskusa za estriol pri nosečnicah.

Zdravilo Ospamox vsebuje aspartam, natrijev benzoat, benzilalkohol, benzilbenzoat, sorbitol, žveplov dioksid, glukozo, etanol in natrij

To zdravilo vsebuje 8,5 mg aspartama v 5 ml rekonstituirane peroralne suspenzije. Aspartam je vir fenilalanina. 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.

To zdravilo vsebuje 7,1 mg natrijevega benzoata v 5 ml rekonstituirane peroralne suspenzije, ki blago draži oči, kožo in sluznice. To zdravilo vsebuje do 0,44 mg benzilbenzoata v 5 ml rekonstituirane peroralne suspenzije. Natrijev benzoat in benzilbenzoat lahko povečata tveganje za zlatenico (rumeno obarvanje kože in oči) pri novorojenčkih (do 4. tedna starosti).

To zdravilo vsebuje do 3,0 mg benzilalkohola v 5 ml rekonstituirane peroralne suspenzije. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije. Benzilalkohol je povezan s tveganjem za pojav hudih neželenih učinkov, vključno s težavami z dihanjem (imenovanimi »sindrom lovljenja sape«) pri majhnih otrocih. Zaradi možnega kopičenja in toksičnosti (metabolična acidoza) se morajo veliki volumni uporabljati previdno in samo če je nujno potrebno, posebno pri posameznikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic.

To zdravilo vsebuje 0,14 mg sorbitola v 5 ml rekonstituirane peroralne suspenzije.

To zdravilo vsebuje 100 ng žveplovega dioksida. Redko lahko povzroči resne preobčutljivostne reakcije in bronhospazem.

To zdravilo vsebuje 0,68 mg glukoze. Bolniki z redko malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje majhne količine etanola (alkohola), in sicer manj kot 100 mg v 5 ml rekonstituirane peroralne suspenzije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v 5 ml rekonstituirane peroralne suspenzije, 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 antikoagulanti
Peroralni antikoagulanti in penicilinski antibiotiki so bili v praksi široko uporabljani, 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 antikoagulansov (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
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. Reproduktivne 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 našteti 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 (≥ 1/10)
Pogosti (≥ 1/100 do <1/10)
Občasni (≥ 1/1.000 do <1/100)
Redki (≥ 1/10.000 do <1/1.000)
Zelo redki (<1/10.000)
Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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	Jarisch-Herxheimerjeva reakcija (glejte poglavje 4.4)
Bolezni živčevja	
Zelo redki	hiperkinezija, omotica in konvulzije (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	
Podatki iz kliničnih študij	
*Pogosti	driska in navzea
*Občasni	bruhanje
Podatki iz obdobja po pridobitvi dovoljenja za promet	
Zelo redki	z antibiotikom povezani kolitis (vključno s psevdomembranskim kolitisom in hemoragičnim kolitisom, glejte poglavje 4.4), črn "dlakav" jezik, površinsko obarvanje zob[#]
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Zelo redki	hepatitis in holestatska zlatenica, zmerno zvišanje AST in/ali ALT
Bolezni kože in podkožja	
Podatki iz kliničnih študij	
*Pogosti	kožni izpuščaj
*Občasni	urtikarija in srbenje
Podatki iz obdobja po pridobitvi dovoljenja za promet	
Zelo redki	Reakcije na koži kot so multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozni in

	eksfoliativni dermatitis, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) (glejte poglavje 4.4) ter reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS).
Bolezni sečil	
Zelo redki	intersticijski nefritis kristalurija (glejte poglavje 4.4 in 4.9 Preveliko odmerjanje)
* 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
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. 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: širokospektralni penicilini; ATC koda: J01CA04.

Način delovanja
Amoksicilin je polsintezni penicilin (betalaktamski antibiotik), ki zavira enega ali več encimov (penicilin-vežočih beljakovin, 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 izdelujejo te encime.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika
Čas, ko koncentracija v serumu ostane nad minimalno inhibicijsko koncentracijo (t >MIK), velja kot glavna determinanta učinkovitosti amoksicilina.

Mehanizmi odpornosti
Glavna mehanizma odpornosti proti amoksicilinu sta:
- Inaktivacija z bakterijskimi beta-laktamazami.
- 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 5.0.

Organizem	**MIK mejne vrednosti (mg/L)**	
	Občutljivi ≤	**Odporni >**
Enterobacteriaceae	8[1]	8
Staphylococcus spp.	Opomba[2]	Opomba[2]
Enterococcus spp.[3]	4	8
Streptokoki skupin A, B, C in G	Opomba[4]	Opomba[4]
Streptococcus pneumoniae	Opomba[5]	Opomba[5]
Streptokoki skupineViridans	0,5	2
Haemophilus influenzae	2[6]	2[6]
Moraxella catarrhalis	Opomba[7]	Opomba[7]
Neisseria meningitidis	0,125	1
Grampozitivni anaerobi razen *Clostridium difficile*[8]	4	8
Gramnegativni anaerobi[8]	0,5	2
Helicobacter pylori	0,125[9]	0,125[9]
Pasteurella multocida	1	1
Mejne vrednosti, ki niso vezane na vrsto[10]	2	8

[1]Enterobacteriaceae divjega tipa so uvrščene med občutljive za aminopeniciline. V nekaterih državah divje tipe izolatov *E. coli* in *P. mirabilis* raje uvrščajo med srednje občutljive. Če je tako, uporabite MIK mejno vrednost S ≤ 0,5 mg/l.
[2]Večina stafilokokov izdeluje penicilinazo in so odporni proti amoksicilinu. Proti meticilinu odporni izolati so, z redkimi izjemami, odporni proti vsem betalaktamskim učinkovinam.
[3]O občutljivosti za amoksicilin je mogoče sklepati na podlagi ampicilina.
[4]O občutljivosti streptokokov skupin A, B, C in G za peniciline je mogoče sklepati na podlagi občutljivosti za benzilpenicilin.
[5]Mejne vrednosti veljajo le za nemeningitične izolate. Pri izolatih, ki so uvrščeni med srednje občutljive za ampicilin, se izognite peroralnemu zdravljenju z amoksicilinom. Sklepanje o občutljivosti na podlagi MIK za ampicilin.
[6]Mejne vrednosti temeljijo na intravenski uporabi. Beta-laktamaza-pozitivne izolate je treba prijaviti kot odporne.
[7]Tiste, ki tvorijo beta-laktamazo, je treba prijaviti kot odporne.
[8]O občutljivosti za amoksicilin je mogoče sklepati na podlagi benzilpenicilina.
[9]Mejne vrednosti temeljijo na epidemioloških vrednostih ločevanja (ECOFF – epidemiological cut-off values), ki ločujejo divje tipe izolatov od izolatov z zmanjšano občutljivostjo.
[10]Mejne vrednosti, ki niso vezane na vrsto, temeljijo na odmerkih vsaj 0,5 g 3-krat ali 4-krat na dan (od 1,5 do 2 g/dan).

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje zemljepisno in v času, zato so zaželene 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.

***In vitro* občutljivost mikroorganizmov na amoksicilin**
Pogosto občutljive vrste
Grampozitivni aerobi: *Enterococcus faecalis* Betahemolitični streptokoki (skupin A, B, C in G) *Listeria monocytogenes*
Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost
Gramnegativni aerobi: *Escherichia coli* *Haemophilus influenzae* *Helicobater pylori* *Proteus mirabilis* *Salmonella* typhi *Salmonella* paratyphi *Pasteurella multocida*
Grampozitivni aerobi: Koagulaza-negativni stafilokoki *Staphylococcus aureus* £ *Streptococcus pneumoniae* Skupina *Streptococcus viridans*
Grampozitivni anaerobi: *Clostridium* spp.
Gramnegativni anaerobi: *Fusobacterium* spp.
Drugi: *Borrelia burgdorferi*
Inherentno odporni organizmi†

Grampozitivni aerobi: *Enterococcus faecium*†
Gramnegativni aerobi: *Acinetobacter* spp *Enterobacter* spp *Klebsiella* spp *Pseudomonas* spp
Gramnegativni anaerobi: *Bacteroides* spp. (številni sevi *Bacteroides fragilis* so odporni)
Drugi: *Chlamydia* spp *Mycoplasma* spp *Legionella* spp.
† Naravna srednja občutljivost brez mehanizma pridobljene odpornosti. £ Zaradi tvorbe penicilinaze so proti amoksicilinu odporni skoraj vsi *S. aureus*. 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}*	$AUC_{(0-24h)}$	t ½
(µg/ml)	(ur)	(µg.ur/ml)	(ur)
3,3 ± 1,12	1,5 (1,0-2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
*mediana (razpon)			

V razponu 250 do 3000 mg je biološka uporabnost linearna glede na odmerek (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.

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 zmanjšanega delovanja ledvic pri starejših bolnikih večja, jim je 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

brezvodna citronska kislina (E 330)
natrijev benzoat (E 211)
aspartam (E 951)
smukec (E 553b)
brezvodni trinatrijev citrat (E 331)

guar gumi (E 412)
oborjen silicijev dioksid (E 551)
aroma limone v prahu (vsebuje glukozo, sorbitol (E 420), žveplov dioksid (E 220))
aroma breskve-marelice v prahu (vsebuje benzilbenzoat, etanol, sorbitol (E 420), žveplov dioksid (E 220))
aroma pomaranče v prahu (vsebuje benzilalkohol)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Rok uporabe po rekonstituciji: 14 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Prašek za peroralno suspenzijo:	Shranjujte pri temperaturi do 25 ºC Steklenico shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.
Rekonstituirana suspenzija:	Shranjujte v hladilniku (2 ºC – 8 °C).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek za peroralno suspenzijo je pakiran v rjave 60 ml steklenice (steklo tipa III) z za otroke varno polipropilensko navojno zaporko (pritisk + zasuk) in zaščitno folijo.
Prašek za peroralno suspenzijo je pakiran v rjave 100 ml steklenice (steklo tipa III) z za otroke varno polipropilensko navojno zaporko, (pritisk + zasuk) in zaščitno folijo.

Ospamox 125 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo
Velikosti pakiranj: 5,10 g praška za 60 ml peroralne suspenzije
8,50 g praška za 100 ml peroralne suspenzije

Ospamox 250 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo
Velikosti pakiranj: 6,60 g praška za 60 ml peroralne suspenzije
11,00 g praška za 100 ml peroralne suspenzije

Ospamox 500 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo
Velikosti pakiranj: 12,00 g praška za 60 ml peroralne suspenzije
20,00 g praška za 100 ml peroralne suspenzije

Ospamox 125 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo
Priložena merilna žlička ima oznake, ki predstavljajo količino polnjenja pri 1,25 ml, 2,5 ml in 5,0 ml in je narejena iz polipropilena.

Ospamox 250 mg/5 ml in 500 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo
Priložena merilna žlička ali brizga (z nastavkom) ima oznake, ki predstavljajo količino polnjenja pri 1,25 ml, 2,5 ml in 5,0 ml, narejeni pa sta iz polipropilena oziroma polipropilena in polietilena.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po dodatku 56/55/51 ml vode k 5,10/6,60/12,00 g praška dobite 60 ml za uporabo pripravljene suspenzije.
Po dodatku 94/92/85 ml vode k 8,50/11,00/20,00 g praška dobite 100 ml za uporabo pripravljene suspenzije.

Za pripravo suspenzije steklenico napolnite s svežo vodo iz vodovodne pipe do približno 1 cm pod oznako, steklenico zaprite in takoj dobro pretresite. Ko se pena razpusti, počasi dodajte vodo natančno do oznake.
Ponovno je treba močno pretresti.
Bela do rahlo rumenkasta suspenzija z vonjem po sadju je sedaj pripravljena za uporabo.
Steklenico je treba pred vsakim odvzemom suspenzije dobro pretresti.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija,

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/01193/031-040

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 11. 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 21. 3. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 2. 2020