

1.3.1	Amoxicillin trihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Hiconcil® 250 mg kapsula të forta
Hiconcil® 500 mg kapsula të forta
Hiconcil® 250 mg/5 ml pluhur për suspension oral

2. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASIORE

1 kapsulë e fortë përmban 250 mg apo 500 mg amoksisilin si amoksisilin trehidrat.
5 ml suspension oral (një lugë matëse) përmban 250 mg amoksisilin si amoksisilin trehidrat.

Eksipientët me efekte të njohura: azorubin (E122), aspartam (E951).

1 kapsulë 250 mg përmban 0,218 mg azorubin (E122).

1 kapsulë 500 mg përmban 0,324 mg azorubin (E122).

5 ml suspension oral (një lugë matëse) përmban 8,5 mg aspartam (E951).

Për listën e plotë të eksipientëve, shiko seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Kapsulë e fortë

Kapsulat janë gjelatinoze jo transparente; trupi i kapsulës është ngjyrë rozë e çelët dhe kapaku i kuq i mbyllur; kapsulat përmbajnë pluhur ngjyrë të bardhë e me nuanca të së bardhës.

Pluhuri për suspension oral

Pluhuri për suspension oral është me ngjyrë të bardhë kah e verdha e lehtë.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Hiconcil indikohet për trajtimin e infeksioneve në vijim të rriturit dhe fëmijët (shiko seksionet 4.2, 4.4 dhe 5.1):

- Sinusit akut bakterial
- Otitis media akut
- Tonsillit dhe faringit akut me streptokok
- Rëndim akut i bronkitit kronik
- Pneumonia e fituar në komunitet
- Cistit akut
- Bakteriuria asimptomatike në shtatzëni
- Pielonefrit akut
- Ethe tifoide dhe paratifoide
- Lungë dentare me celulit të shpërndarë
- Infeksionet e nyjave prostetike
- Çrrënjësja e *Helicobacter pylori*
- Sëmundja Lyme

Hiconcil gjithashtu indikohet për profilaksën e endokardit.

1.3.1	Amoxicillin trihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Duhet pasur në konsideratë udhëzimet zyrtare për përdorimin si duhet të agjentëve antibakterial.

4.2 Dozimi dhe metoda e dhënies

Dozimi

Doza e Hiconcil që përzgjidhet për të trajtuar një infeksion individual duhet të ketë në konsideratë:

- Patogjenët e pritur dhe ndjeshmërinë e mundshme të tyre në agjentët (shiko seksionin 4.4)
- Nivelin dhe vendin i infeksionit
- Moshën, peshën dhe funksionin renal të pacientit; siç është treguar më poshtë

Kohëzgjatja e terapisë duhet të përcaktohet nga lloji i infeksionit dhe reagimi i pacientit dhe në përgjithësi duhet të jetë sa më i shkurtër që është e mundshme. Disa infeksione kërkojnë periudha më të gjata trajtimi (shiko seksionin 4.4 në lidhje me terapinë e prolonguar).

Të rriturit dhe fëmijët ≥40 kg

Indikacioni*	Doza*
Sinusit akut bakterial	250 mg deri 500 mg çdo 8 orë apo 750 mg deri 1 g çdo 12 orë
Bakteriuria asimptomatike në shtatzëni	
Pielonefrit akut	Për infeksionet e rënda 750 mg deri 1 g çdo 8 orë
Lungë dentare me celulit të shpërndarë	Cistiti akut mund të trajtohet me 3 g dy herë në ditë për një ditë të vetme
Cistit akut	
Otitis media akut	500 mg çdo 8 orë, 750 mg deri 1 g çdo 12 orë Për infeksionet e rënda 750 mg deri 1 g çdo 8 orë për 10 ditë
Tonsillit dhe faringit akut me streptokok	
Rëndim akut i bronkitit kronik	
Pneumonia e fituar në komunitet	500 mg deri 1 g çdo 8 orë
Ethe tifoide dhe paratifoide	500 mg deri 2 g çdo 8 orë
Infeksionet e nyjave prostetike	500 mg deri 1 g çdo 8 orë
Profilaksa e endokardit	2 g përmes gojës, doza e vetme 30 deri 60 minuta para procedurës
Çrrënjësja e <i>Helicobacter pylori</i>	750 mg deri 1 g dy herë në ditë në kombinim me inhibitorë të pompës protonike (p.sh. omeprazol, lansoprazol) dhe një antibiotik tjetër (p.sh. klaritromicin, metronidazol) për 7 ditë
Sëmundja Lyme (shiko seksionin 4.4)	Faza e hershme: 500 mg deri 1 g çdo 8 orë deri në maksimumi 4 g/ditë në doza të ndara për 14 ditë (10 deri 21 ditë) Faza e vonë (përfshirja sistematike): 500 mg deri 2 g çdo 8 orë deri në maksimumi 6 g/ditë në doza të ndara për 10 deri 30 ditë
*Duhet pasur në konsideratë udhëzimeve zyrtare për trajtim për secilin indikacion.	

Fëmijët <40 kg

Fëmijët mund të trajtohen me Hiconcil kapsula apo suspension.

Hiconcil suspensioni për fëmijë rekomandohet për fëmijët nën moshën gjashtë mujore.

1.3.1	Amoxicillin trihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Fëmijëve që peshojnë 40 kg apo më shumë duhet t'u përkthuhet doza e të rriturve.

Dozat e rekomanduara:

Indikacioni ⁺	Doza ⁺
Sinusit akut bakterial	20 deri 90 mg/kg/ditë në doza të ndara*
Otitis media akut	
Pneumonia e fituar në komunitet	
Cistit akut	
Pielonefrit akut	
Lungë dentare me celulit të shpërndarë	
Tonsillit dhe faringit akut me streptokok	40 deri 90 mg/kg/ditë në doza të ndara*
Ethe tifoide dhe paratifoide	100 mg/kg/ditë në tri doza të ndara
Profilaksa e endokardit	50 mg/kg në formë orale, dozë e vetme 30 deri 60 minuta para procedurës
Sëmundja Lyme (shiko seksionin 4.4)	Faza e hershme: 25 deri 50 mg/kg/ditë në tri doza të ndara për 10 deri 21 ditë Faza e vonë (përfshirja sistematike): 100 mg/kg/ditë në tri doza të ndara për 10 deri 30 ditë
+ Duhet marrë në konsideratë udhëzimet zyrtare për trajtim për çdo indikacion.	
*Regjimet e dozimit dy herë në ditë duhet të merren në konsideratë vetëm kur doza është në nivel të lartë.	

Të moshuarit

Nuk konsiderohet se është e nevojshme të bëhet rregullim i dozës.

Dëmtimi renal

GFR (ml/min)	Të rriturit dhe fëmijët ≥ 40 kg	Fëmijët < 40 kg [#]
më shumë se 30	nuk është i nevojshëm rregullimi i dozës	nuk është i nevojshëm rregullimi i dozës
10 deri 30	maksimumi 500 mg dy herë në ditë	15 mg/kg që jepet dy herë në ditë (maksimumi 500 mg dy herë në ditë)
më pak se 10	maksimumi 500 mg/ditë	15 mg/kg që jepet si dozë e vetme (maksimumi 500 mg)
[#] Në shumicën e rasteve, preferohet terapia parenterale.		

Te pacientët që janë në hemodializë

Amoksisilin mund të largohet nga qarkullimi i gjakut përmes hemodializës.

	Hemodializa
Të rriturit dhe fëmijët me peshë trupore më të madhe se 40 kg	500 mg në çdo 24 h Para hemodializës duhet të jepet një dozë shtesë prej 500 mg. Për të rinovuar nivelet e barnave në qarkullim, pas hemodializës duhet të jepet doza tjetër prej 500 mg.
Fëmijët me peshë trupore më të vogël se 40 kg	15 mg/kg/ditë që jepet si dozë e vetme ditore. Para hemodializës duhet të administrohet një dozë shtesë prej 15

1.3.1	Amoxicillin trihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

	mg/kg. Për të kthyer nivelin e barit në qarkullimin e gjakut, pas hemodializës duhet të administrohet edhe një dozë tjetër prej 15 mg/kg.
--	---

Te pacientët që marrin dializë peritoneale
Amoksicilin maksimumi 500 mg/ditë.

Dëmtimi hepatic

Dozimi të bëhet me kujdes dhe të monitorohet funksioni hepatic në intervale të rregullta (shiko seksionet 4.4 dhe 4.8).

Metoda e administrimit

Hiconcil është për përdorim oral.

Absorbimi i Hiconcil nuk dëmtohet nga ushqimi.

Terapia mund të fillohet në mënyrë parenterale në pajtueshmëri me rekomandimet për dozim të formulimeve intravenoze dhe të vazhdohet me preparate orale.

Të gëlltitet me ujë pa e hapur kapsulën.

Për udhëzimet për përgatitjen e Hiconcil pluhurit për suspension oral para administrimit, shiko seksionin 6.6.

4.3 Kundër-indikacionet

Hipersenzitiviteti në substancën aktive, në cilëndo nga penicilinat apo në cilëndo nga ekscipientët e listuara në seksionin 6.1.

Të kaluar të reaksioneve të rënda të menjëhershme të hipersenzitivitetit (p.sh. anafilaksa) në agjentë tjerë beta-laktam (p.sh. cefalosporin, carbapenem apo monobaktam).

4.4 Paralajmërime dhe masa paraprake të veçanta për përdorim

Reaksionet hipersenzitive

Para fillimit të terapisë me amoksicilin, duhet të bëhet studim i kujdesshëm lidhur me reaksionet e mëhershme hipersenzitive në penicilina, cefalosporina apo agjentë tjerë beta-laktam (shiko seksionet 4.3 dhe 4.8).

Ka pasur raste të raportimeve të rasteve të rënda dhe kohë pas kohe fatale të reaksioneve hipersenzitive (duke përfshirë reagimet anafilaktoide dhe reagimet e rënda të padëshiruara në lëkurë) te pacientët me terapi me penicilinë. Këto reaksione kanë gjasa më të mëdha të paraqiten te individët me të kaluar me hipersenzitivitet në penicilinë dhe te individët atopik. Nëse paraqitet reaksion alergjik, terapia me amoksicilin duhet të ndërpritet dhe duhet të fillohet terapia e përshtatshme alternative.

Mikroorganizmat e pa-ndjeshëm

Amoksicilin nuk është i përshtatshëm për trajtimin e disa llojeve të infeksioneve përveç nëse tashmë është dokumentuar dhe është e njohur që patogjeni është i ndjeshëm apo ka shumë gjasa që patogjeni do të jetë i përshtatshëm për trajtim me amoksicilin (shiko seksionin 5.1). Kjo vlen veçanërisht kur bëhet fjalë për trajtimin e pacientëve me infeksione të traktit urinar dhe infeksione të rënda të veshit, hundës dhe fytit.

Konvulzionet

Konvulzionet mund të paraqiten te pacientët me funksion të dëmtuar renal apo te ata që marrin doza të larta apo te pacientët me faktorë predispozues (p.sh. të kaluar me sulme, epilepsi të trajtuar apo çrregullime meningjeale) (shiko seksionin 4.8).

1.3.1	Amoxicillin trihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Dëmtimi renal

Te pacientët me dëmtim renal, doza duhet të rregullohet duke u bazuar në shkallën e dëmtimit (shiko seksionin 4.2).

Reagimet në lëkurë

Paraqitja e eritemës së përgjithësuar me ethe në fillim të trajtimit e lidhur me pustulë mund të jetë simptomë e pustulozës ekzanteme akute të përgjithësuar (AGEP, shiko seksionin 4.8). Ky reaksion kërkon ndërprerjen e amoksicilinës dhe kundërpindikon çfarëdo administrimi pasues.

Amoksicilin duhet shmangur nëse dyshohet për mononukleozë infektuese pasi që paraqitja e skuqjes morbilforme është lidhur me këtë gjendje pas përdorimit të amoksicilinës.

Reaksioni Jarisch-Herxheimer

Reaksioni Jarisch-Herxheimer është vërejtur pas trajtimit me amoksicilin të sëmundjes së Lyme (shiko seksionin 4.8). Ajo rezulton drejtpërdrejt nga aktiviteti baktericidal i amoksicilins në bakteret shkaktare të sëmundjes së Lyme, *Borrelia burgdorferi* spirohetë. Pacientët duhet të sigurohen që kjo është pasojë e shpeshtë dhe vetë-kufizuese e trajtimit me antibiotik të sëmundjes së Lyme.

Rritja e jashtëzakonshme e mikroorganizmave të pandjeshëm

Përdorimi i prolonguar kohë pas kohe mund të rezultojë në rritje të jashtëzakonshme të organizmave të pandjeshëm.

Koliti që lidhet me antibiotik është raportuar me pothuajse të gjithë agentët antibakterial dhe mund të silltet në nivel të ashpërsisë nga ai i lehtë deri në nivelin e rrezikshëm për jetë (shiko seksionin 4.8).

Prandaj, është me rëndësi që të merret në konsideratë kjo diagnozë te pacientët që paraqiten me diarree gjatë apo pas administrimit të çfarëdo antibiotikëve. Në rast se paraqitet koliti që lidhet me antibiotikët, amoksicilin duhet të ndërpritet menjëherë, duhet të konsultohet mjeku dhe të fillohet terapia e përshtatshme. Në këtë situatë produktet anti-peristaltike kundërpindikohen.

Terapia e prolonguar

Gjatë terapisë së prolonguar rekomandohet vlerësimi periodik i funksioneve të sistemit të organeve, duke përfshirë funksionin renal, hepatic dhe hematopojetik. Janë raportuar ngritja e enzimave të mëlçisë dhe ndryshimet në numrin e rruazave të gjakut (shiko seksionin 4.8).

Antikoagulantët

Prolongimi i kohës së protrombimit është raportuar rrallëherë te pacientët që marrin amoksicilin. Kur antikoagulantët përshkruhen në të njëjtën kohë duhet të bëhet monitorimi i duhur. Mund të jetë e domosdoshme të bëhen rregullime të dozës së antikoagulantëve oral për të mbajtur nivelin e dëshiruar të antikoagulimit (shiko seksionet 4.5 dhe 4.8).

Kristaluria

Te pacientët me lirim të reduktuar të urinës, kristaluria është vërejtur shumë rrallë, kryesisht me terapi parenterale. Gjatë administrimit të dozave të larta të amoksicilinës, rekomandohet mbajtja e marrjes adekuate të lëngjeve dhe lirimit urinar në mënyrë që të reduktohet mundësia e kristalurisë me amoksicilin. Te pacientët me kateter në fshikëz, duhet të mbahet kontrollimi i rregullt i papengueshmërisë (shiko seksionet 4.8 dhe 4.9).

Interferenca me analizat diagnostike

Nivelet e ngritura në serum dhe në urinë të amoksicilinës kanë gjasa që të ndikojnë në disa analiza të caktuara laboratorike. Për shkak të përqendrimeve të larta të amoksicilinës në urinë, rezultatet e pasakta pozitive janë të zakonshme me metoda kimike.

Kur bëhen analizat për praninë e glukozës në urinë gjatë trajtimit me amoksicilin rekomandohet që të përdoren metodat e oksidazës enzimatike të glukozës.

1.3.1	Amoxicillin trihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Prania e amoksicilinës mund të shtrembërojë rezultatet e analizave për estriol te gratë shtatzëna.

Informata të veçanta lidhur me disa nga përbërësit

Hiconcil kapsulat e forta përmbajnë ngjyrë azo azorubinë (E122), e cila mund të shkaktojë reaksione alergjike. Hiconcil pluhuri për suspension oral përmban aspartam (E951), i cili është burim i fenilalaninës. Ajo mund të jetë e dëmshme për personat me fenilketonuri.

4.5 Ndërveprimi me produktet tjera mjekësore dhe format tjera të ndërveprimit

Probenecid

Nuk rekomandohet përdorimi i njëkohshëm i probenecid. Probenecidi redukton sekretimin renal tubular të amoksicilinës. Përdorimi i njëkohshëm i probenecid mund të rezultojë në rritje dhe prolongim të nivelit të amoksicilinës në gjak.

Allopurinol

Administrimi i njëkohshëm i allopurinol gjatë trajtimit me amoksicilin mund të rrisë gjasat e reaksioneve alergjike në lëkurë.

Tetraciklinat

Tetraciklinat dhe barërat tjera bakteriostatike mund të bien ndesh me efektet baktericidale të amoksicilinës.

Antikoagulantët oral

Antikoagulantët oral dhe antibiotikët me penicilinë janë përdorur në shkallë të madhe në praktikë pa raportime për ndërveprim. Megjithatë, në literaturë ka raste të rritjes së raportit të normalizuar ndërkombëtar te pacientët që mbahen me acenokoumarol apo varfarin dhe u përshkruhet seri e amoksicilinës. Nëse bashkë-administrimi është i domosdoshëm, koha e protrombimit apo raporti i normalizuar ndërkombëtar duhet të monitorohet me kujdes me shtimin apo ndërprerjen e amoksicilinës. Për më tepër, mund të jetë i domosdoshëm rregullimi i dozës së antikoagulantëve oral (shiko seksionet 4.4 dhe 4.8).

Metotreksati

Penicilinat mund të zvogëlojnë ekskretimin e metotreksatit duke shkaktuar rritje potenciale të toksicitetit.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe ushqimi me gj

Shtatzënia

Studimet në kafshë nuk kanë treguar efekte të drejtpërdrejta apo të tërthorta të dëmshme lidhur me toksicitetin reprodutiv. Të dhënat e kufizuara lidhur me përdorimin e amoksicilinës gjatë shtatzënisë te njerëzit nuk tregojnë rritje të rrezikshmërisë për keqformime kongjenitale. Amoksicilini mund të përdoret në shtatzëni kur benefitet potenciale janë më të mëdha sesa rreziqet potenciale që lidhen me trajtimin.

Ushqimi me gj

Amoksicilin ekskretohet në qumështin e gjirit në sasi të vogla me rrezik të mundshëm të ndjeshmërisë. Rrjedhimisht, diarreja dhe infeksionet me fungi të membranës mukozale janë të mundshme te fëmijët e ushqyer me gj, kështu që ushqyerja me gj mund të duhet të ndërpritet. Amoksicilin duhet të përdoret gjatë ushqyerjes me gj vetëm pas vlerësimit të benefitit/rrezikut nga mjeku përgjegjës.

Fertiliteti

1.3.1	Amoxicillin trihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Nuk ka të dhëna lidhur me efektin e amoksicilinës në fertilitet te njerëzit. Studimet për riprodaktivitet te kafshët nuk kanë treguar efekte në fertilitet.

4.7 Efektet në zotësinë për të vozitur dhe përdorim të makinerive

Nuk janë bërë studime lidhur me efektet në zotësinë për të vozitur dhe përdorur makineritë. Megjithatë, mund të paraqiten efektet e padëshirueshme (p.sh. reaksionet alergjike, marramendja, konvulzionet), të cilat mund të ndikojnë në zotësinë për të vozitur dhe përdorur makineritë (shiko seksionin 4.8).

4.8 Efektet e padëshirueshme

Reaksionet negative nga bari (ADR-të) të raportuara më së shpeshti janë diarreja, nauzea dhe skuqja e lëkurës.

ADR-të e nxjerra nga studimet klinike dhe vëzhgimi pas tregtimit me amoksicilin, të prezantuara nga Klasa e Sistemeve të Organeve nga MedDRA janë listuar më poshtë.

Terminologjitë në vijim janë përdorur për të klasifikuar paraqitjen e efekteve të padëshirueshme.

Shumë e zakonshme ($\geq 1/10$)

E zakonshme ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$)

E pazakontë ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$)

E rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$)

Shumë e rrallë ($< 1/10,000$)

Nuk dihet (nuk mund të vlerësohet nga të dhënat në dispozicion)

Sistemi i organeve	Efektet e padëshirueshme
Infeksionet dhe infestimet	
Shumë e rrallë	Mucocutaneous candidiasis
Çrregullimet e sistemit të gjakut dhe limfatik	
Shumë e rrallë	Leukopenia e kthyeshme (duke përfshirë neutropeninë apo agranulocitozën e rëndë), trombocitopenia e kthyeshme dhe anemia hemolitike. Prolongimi i kohës së gjakderdhjes dhe kohës së protrombimit (shiko seksionin 4.4).
Çrregullimet e sistemit imunitar	
Shumë e rrallë	Reaksione të rënda alergjike, duke përfshirë edemën angioneurotike, anafilaksën, sëmundjen e serumit dhe vaskulitin hipersenzitiv (shiko seksionin 4.4).
Nuk dihet	Reaksioni Jarisch-Herxheimer (shiko seksionin 4.4).
Çrregullimet e sistemit nervor	
Shumë e rrallë	Hiperkinezia, marramendja dhe konvulzionet (shiko seksionin 4.4).
Çrregullimet gastrointestinale	
<i>Të dhënat nga eksperimentet klinike</i>	
*E zakonshme	Diarreja dhe nauzea
*E pazakonshme	Vjellja
<i>Të dhënat pas marketingut</i>	
Shumë e rrallë	Koliti i lidhur me antibiotikun (duke përfshirë

1.3.1	Amoxicillin trihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Sistemi i organeve	Efektet e padëshirueshme
	kolitin pseudomembranoz dhe kolitin hemorragjik, shiko seksionin 4.4). Gjuha e zezë me qime Humbja sipërfaqësore e ngjyrës së dhëmbit [#]
Çrregullimet hepatobiliare	
Shumë e rrallë	Hepatiti dhe verdhëza kolestatike. Rritje mesatare e AST-së dhe/ose ALT-së.
Çrregullimet në indin lëkuror dhe nënlëkuror	
<i>Të dhënat nga eksperimentet klinike</i>	
*E zakonshme	Skuqja e lëkurës
*E pazakonshme	Urtikaria dhe pruritus
<i>Të dhënat pas marketingut</i>	
Shumë e rrallë	Reaksionet në lëkurë siç janë eritema multiforme, sindroma Stevens-Johnson, nekroliza epidermale toksike, dermatiti bulloz dhe eksfoliativ, pustuloza ekzanteme akute e përgjithësuar (AGEP) dhe reagimi i barit me eozinofili dhe simptoma sistematike (DRESS) (shiko seksionin 4.4).
Çrregullimet renale dhe urinare	
Shumë e rrallë	Nefritis intersticial Kristalluria (shiko seksionet 4.4 dhe 4.9 Mbidozimi)
* Incidenca e EN-ve është nxjerrë nga studimet klinike ku janë përfshirë gjithsej afërsisht 6,000 pacientë të rritur dhe fëmijë që marrim amoksicilin. # Vetëm për formulimet për tabletat dispersibile dhe suspensionin oral Humbja sipërfaqësore e ngjyrës së dhëmbëve është raportuar te fëmijët. Higjiena e mirë orale mund të ndihmojë në parandalimin e humbjes së ngjyrës nga dhëmbi pasi që zakonisht mund të largohet përmes pastrimit të dhëmbëve.	

Raportimi i efekteve anësore të dyshuara

Raportimi i efekteve anësore të dyshuara pas autorizimit të produktit mjekësor është i rëndësishëm. Ai mundëson monitorim të vazhdueshëm të bilancit benefit/rrezik për produktin mjekësor. Nga profesionistët shëndetësorë kërkohet që të raportojnë çfarëdo efekte anësore të dyshuara në sistemin kombëtar të raportimit.

4.9 Mbidozimi

Simptomat dhe shenjat e mbidozimit

Simptomat gastrointestinal (siç janë nauzea, vjellja dhe diarreja) dhe çrregullimi i bilancit të lëngjeve dhe elektrolitëve mund të jenë evidente. Është vërejtur edhe amoksicilin kristaluria, që në disa raste çon në dështim renal. Konvulsionet mund të paraqiten te pacientët me funksion të çrregulluar renal apo te ata që marrin doza të larta (shiko seksionet 4.4 dhe 4.8).

Trajtimi i intoksikimit

Simptomat gastrointestinale mund të trajtohet në mënyrë simptomatike, me vëmendje në bilancin ujë/electrolitë.

Amoksicilini mund të largohet nga qarkullimi i gjakut përmes hemodializës.

1.3.1	Amoxicillin trihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

5. VETITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Vetitë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: antibakterialë për përdorim sistematik, penicilinat me spektër të zgjeruar; Kodi ATC: J01CA04.

Mekanizmi i veprimit

Amoksisilin është penicilinë gjysëmsintetike (antibiotik beta-laktam) që inhibon një apo më shumë enzima (që shpesh referohen si proteina që lidhen me penicilinë, PBP-të) në rrugë biosintetike të peptidoglikanit bakterial, që është një komponentë integrale strukturore e murit të qelizës bakteriale. Inhibimi i sintezës së peptidoglikan-it çon në dobësimin e murit qelizor, që zakonisht pasohet me lizë dhe vdekje qelizore.

Amoksisilin është e ndjeshme ndaj degradimit nga beta-laktamazat që prodhohen nga bakteret rezistente, prandaj spektri i aktivitetit të amoksisilinës si e vetme nuk përfshinë organizmat që prodhojnë këto enzima.

Marrëdhënia farmakokinetikë/farmakodinamikë

Koha mbi përqendrimin minimal inhibues (T > MIC) konsiderohet se është përcaktues madhor i efikasitetit për amoksisilin.

Mekanizmat e rezistencës

Mekanizmat kryesorë të rezistencës së amoksisilinës janë:

- Çaktivizimi nga beta-laktamazat bakteriale.
- Ndryshimi i PBP-ve, të cilat reduktojnë afinitetin e agjentit antibakterial për synimin.

Papërshkushmëria e bakteries apo mekanizmat e pompës efluks mund të shkaktojnë apo të kontribuojnë rezistencën bakteriale, veçanërisht në bakteret Gram-negative.

Pikat e ndryshimit

Pikat e ndryshimit MIC për amoksisilin janë ato të Komitetit Evropian për Testimin e Ndjeshmërisë Antimikrobiale (EUCAST) versioni 5.0.

Organizmi	Pikat e ndryshimit MIC (mg/L)	
	E ndjeshme ≤	Rezistente >
Enterobacteriaceae	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Note ²	Note ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
Streptococcus groups A, B, C dhe G	Note ⁴	Note ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Note ⁵	Note ⁵
Viridans group streptococci	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Note ⁷	Note ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Anaerobet Gram-positive përveç <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Anaerobet Gram-negative ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1

1.3.1	Amoxicillin trihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Pikat e ndryshimit që nuk janë të lidhura me specie ¹⁰	2	8
¹Enterobacteriaceae e tipit të egër kategorizohen si të ndjeshme në aminopenicilina. Disa shtete preferojnë që kategorizojnë izolatet e tipit të egër të <i>E. coli</i> dhe <i>P. mirabilis</i> si të ndërmjetme. Në rast të tillë të përdoret pika e ndryshimit MIC $S \leq 0,5$ mg/L. ²Shumica e stafilokokëve janë prodhues të pecinilinazës që është rezistent në amoksisilin. Izolatet rezistente në meticilin, me disa përjashtime, janë rezistente në të gjithë agjentët beta-laktam. ³Ndjeshmëria në amoksisilin mund të dëshmohet nga ampicilina. ⁴Ndjeshmëria e grupeve të streptokokut A, B, C dhe G në penicilina dëshmohet nga ndjeshmëria e benzilpenicilinës. ⁵Pikat e ndryshimit lidhen vetëm me izolatet jo-meningjite. Për izolatet e kategorizuara si të ndërmjetme në ampicilin të shmanget trajtimi oral me amoksisilin. Ndjeshmëria e dëshmuar nga MIC-ja e ampicilinit. ⁶Pikat e ndryshimit bazohen në administrimin intravenoz. Izolatet pozitive beta-laktamazë duhet të raportohen si rezistent. ⁷Prodhuesit e beta-laktamazës duhet të raportohen si rezistent. ⁸Ndjeshmëria në amoksisilin mund të dëshmohet nga benzilpenicilina. ⁹Pikat e ndryshimit janë të bazuara në vlerat epidemiologjike të ndërprerjes (ECOFF-ët), të cilat dallojnë izolatet e tipit të egër nga ato me ndjeshmëri të reduktuar. ¹⁰Pikat e ndryshimit që nuk lidhen me speciet janë të bazuara në doza prej së paku 0,5 g x 3 apo 4 doza në ditë (1,5 deri 2 g/ditë).		

Prevalenca e rezistencës mund të dallojë në aspektin gjeografik dhe me kohë për speciet e përzgjedhura, dhe informatat lokale për rezistencën janë të dëshirueshme, veçanërisht kur trajtohen infeksionet e rënda. Sipas nevojës, duhet kërkuar këshilla nga nivele ekspertësh kur prevalenca lokale e rezistencës është e tillë që përdorimi i agjentit në së paku disa lloje të infeksioneve është i pasigurt.

Ndjeshmëria <i>in vitro</i> e mikroorganizmave në amoksisilin		
Speciet që zakonisht janë të ndjeshme		
<u>Aerobet Gram-pozitive:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Streptokoku beta-hemolitik (Grupet A, B, C dhe G) <i>Listeria monocytogenes</i>		
Speciet për të cilat rezistenca e fituar mund të jetë problematike		
<u>Aerobet Gram-negative:</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Pasteurella multocida</i>		
<u>Aerobet Gram-pozitive:</u> Coagulase-negative staphylococcus <i>Staphylococcus aureus</i> [†] <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viridans group streptococcus		
<u>Aerobet Gram-pozitive:</u> <i>Clostridium</i> spp.		
<u>Aerobet Gram-negative:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.		
SmPCPIL140385_1	29.10.2019 – Updated: 29.10.2019	Page 10 of 14

1.3.1	Amoxicillin trihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

<u>Tjera:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Organizmat rezistent në mënyrë të përhershme†
<u>Aerobet Gram-pozitive:</u> <i>Enterococcus faecium</i> †
<u>Aerobet Gram-negative:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
<u>Aerobet Gram-negative:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (shumë variante të Bakterioideve fragilis janë rezistente).
<u>Tjera:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
† Ndjeshmëria e ndërmjetme natyrale në mungesë të mekanizmit të fituar të rezistencës. £ Pothuajse të gjitha <i>S. aureus</i> janë rezistente në amoksisilin për shkak të prodhimit të penicilinazës. Përveç kësaj, të gjitha variantet që janë rezistente në metikilin janë rezistente në amoksisilin.

5.2 Vetitë farmakokinetike

Absorbimi

Amoksisilini veçohet plotësisht në solucionin ujor në pH fiziologjike. Ai absorbohet shpejt dhe mirë përmes rrugës orale të administrimit. Pas administrimit oral, amoksisilini është afërsisht 70% i biodisponueshëm. Koha deri në përqendrimin maksimal në plazmë (T_{max}) është afërsisht një orë. Rezultatet farmakokinetike për studimin në të cilin është administruar doza e amoksisilinës prej 250 mg tri herë në ditë në gjendje agjërimit grupeve të vullnetarëve të shëndetshëm janë paraqitur më poshtë.

C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max}^* (h)	AUC _(0-24h) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)
$3,3 \pm 1,12$	$1,5 (1,0-2,0)$	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
*Mesatarja (gama)			

Në gamën 250 deri 3000 mg biodisponueshmëria është lineare në proporcion me dozën (e matur si C_{max} dhe AUC). Absorbimi nuk ndikohet nga marrja e njëkohshme e ushqimit. Hemodializa mund të përdoret për eliminimin e amoksisilinës.

Shpërndarja

Rreth 18% e amoksisilinës të përgjithshme në plazmë lidhet me proteina dhe vëllimi i dukshëm i shpërndarjes është rreth 0,3 deri 0,4 l/kg.

Pas administrimit intravenoz, amoksisilin është gjetur në fshikëz të tëmthit, indin abdominal, lëkurë, dhjamë, indet muskulore, lëngjet sinoviale dhe peritoneale, bile dhe në qelb. Amoksisilini nuk shpërndahet në mënyrë adekuate në lëngun cerebrospinal.

Nga studimet në kafshë nuk ka dëshmi për mbajtje të konsiderueshme në inde të materialit të nxjerrë nga bari. Amoksisilin, sikur shumica e penicilinave, mund të vërehet në qumështin e gjirit (shiko seksionin 4.6).

Amoksisilin është vërejtur se depërton barrierën e placentës (shiko seksionin 4.6).

Biotransformimi

1.3.1	Amoxicillin trihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Amoksisicilini ekskretohet pjesërisht në urinë si acid peniciloik joaktiv në sasi ekuivalente me deri në 10-25% të dozës fillestare.

Eliminimi

Rruga kryesore e eliminimit për amoksisicilin është përmes veshkave.

Amoksisicilini ka gjysmë-jetën mesatare të eliminimit prej afërsisht një orë dhe pastrim total mesatar prej afërsisht 25 l/orë te subjektet e shëndetshme. Afërsisht 60 deri 70% e amoksisicilinës ekskretohet e pandryshuar në urinë gjatë 6 orëve të para pas administrimit të dozës së vetme prej 250 mg apo 500 mg amoksisicilin. Studimet e ndryshme kanë zbuluar që ekskretimi urinar për amoksisicilin është 50-85% gjatë periudhës prej 24 orëve.

Përdorimi i njëkohshëm e probenecidit vonon ekskretimin e amoksisicilit (shiko seksionin 4.5).

Mosha

Gjysmë jeta e eliminimit e amoksisicilit është e ngjashme për fëmijët në moshën rreth 3 muaj deri në 2 vjet dhe fëmijët në moshë më të madhe dhe të rriturit. Për fëmijë shumë të vegjël (duke përfshirë foshnjat e lindura para kohe) në javën e parë të jetës intervali i administrimit nuk duhet të tejkalojë administrimin dy herë në ditë për shkak të papjekurisë së rrugës renale të eliminimit. Meqenëse pacientët e moshuar kanë më shumë të ngjarë që të kenë funksion të zvogëluar renal, duhet pasur kujdes në përzgjedhjen e dozës dhe mund të jetë e dobishme monitorimi i funksionit renal.

Gjinia

Pas administrimit oral të amoksisicilinës subjekteve të shëndetshme meshkuj dhe femra, gjinia nuk ka ndikim të konsiderueshëm në farmakokinetikën e amoksisicilinës.

Dëmtimi renal

Klirensi i përgjithshëm i amoksisicilinës zvogëlon në mënyrë proporcionale me zvogëlimin e funksionit renal (shiko seksionet 4.2 dhe 4.4).

Dëmtimi hepatic

Pacientët me dëmtim hepatic duhet të dozohen me kujdes dhe funksioni hepatic duhet të monitorohet në intervale të rregullta.

5.3 Të dhënat para klinike të sigurisë

Të dhënat jo-klinike nuk zbulojnë hazarde të veçanta për njerëzit bazuar në studimet e sigurisë të farmakologjisë, të toksicitetit me dozë të përsëritur, gjenotoksicitetit dhe toksicitetit në reproduktim dhe zhvillim.

Studimet për karcinogjenicitet nuk janë realizuar me amoksisicilin.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e eksipientëve

Kapsulat

- *Baza e kapsulës:*

magnezium stearate (E470b)

silikat koloidal anhidroz (E551)

- *Mbështjellësi i kapsulës*

dioksid titani (E171)

oksid hekuri i verdhë (E172)

1.3.1	Amoxicillin trihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

oksid hekuri i kuq (E172)
indigotin (E132)
azorubinë (E122)
gjelatinë (E441)

Pluhur për suspension oral

shije limoni
shije pjeshke-kajsie
acid citrik (E330)
benzoat natriumi (E211)
aspartam (E951)
talk (E553b)
citrat natriumi anhidroz
shije portokalli
guar galaktomanan
silikat koloidal anhidroz (E551)
dioksid silicë (E551)

6.2 Papërshtatshmëritë

Nuk aplikohet.

6.3 Afati i qëndrueshmërisë në raft

Kapsulat: 3 vite

Pluhur për suspension oral: 3 vite

Suspensionit i përgatitur mund të përdoret për 14 ditë nëse ruhet në frigorifer (2°C–8°C).

6.4 Masat e veçanta për ruajtje

Kapsulat

Të ruhet në temperaturë deri në 25°C.

Ruajeni në paketim origjinal të mbrojtur nga drita.

Pluhur për suspension oral

Të ruhet në temperaturë deri në 25°C.

Për kushtet e ruajtjes së suspensionit të përgatitur, shiko seksionin 6.3.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e shishes

Blister (Al folie, PVC folie): 16 kapsula të forta prej 250 mg (2 blistera me nga 8 kapsula), në kuti.

Blister (Al folie, PVC folie): 16 kapsula të forta prej 500 mg (2 blistera me nga 8 kapsula), në kuti.

Shishe (xham ngjyrë kafe në të verdhë, Ph. Eur. Tipi III), kapaku i plastikës, luga matëse nga plastika: 11 g pluhur për përgatitje të 100 ml suspensionit oral, në kuti.

6.6 Masat e veçanta për hedhje dhe trajtimet tjera

Nuk ka kërkesa të veçanta.

Cilido produkt i papërdorur apo mbeturinë e produktit duhet të hidhet në pajtueshmëri me kërkesat vendore.

Udhëzimet për përgatitjen dhe trajtimin e suspensionit:

1.3.1	Amoxicillin trihydrate
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Për përgatitjen e suspensionit gjithmonë të përdoret uji i pastruar apo uji i valuar e më pas i ftohur. Së pari shishja të kthehet në mënyrë që pjesa e sipërme të jetë poshtë e më pas të tundet lehtë që të lirohet pluhuri.

Për të përgatitur 100 ml suspension (250 mg/5 ml), kërkohen 92 ml ujë. T'i shtohet pluhurit në shishe afërsisht një çerek i sasisë së duhur të ujit. Të mbyllet shishja dhe të tundet mirë që të përziehet i gjithë pluhuri. Më pas të shtohet pjesa e mbetur e ujit dhe të tundet mirë prapë. Suspensioni i përgatitur duhet të arrijë vijën e shënuar në shishe.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI-AT I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

PMA 016/16/11/2016, PMA 017/16/11/2016, PMA 018/16/11/2016

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë: 04/12/2008

Data e ripërtëritjes së fundit: 16/11/2016

10. DATA E RISHIKIMIT TË TEKSTIT

11/2019