

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amoxicillin MIP 500 mg tabletes
Amoxicillin MIP 1000 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur amoksicilīna trihidrātu daudzumā, kas atbilst 500 mg amoksicilīna.
Katra tablete satur amoksicilīna trihidrātu daudzumā, kas atbilst 1000 mg amoksicilīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

500 mg: iegarena tablete, apm. 19,0 x 7,6 mm

1000 mg: iegarena tablete, apm. 24,0 x 12,0 mm

Baltas vai gandrīz baltas tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē. Tableti var sadalīt vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Amoxicillin MIP indicēts tālāk minēto infekciju ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu):

- akūts bakteriāls sinusīts,
- akūts vidusauss iekaisums,
- akūts streptokoku izraisīts tonsilīts un faringīts,
- akūts hroniska bronhīta paasinājums,
- sadzīvē iegūta pneimonija,
- akūts cistīts,
- asimptomātiska bakteriūrija grūtniecības laikā,
- akūts pielonefrīts,
- vēdertīfs un paratīfs,
- zoba abscess ar progresējošu celulītu,
- protezētas locītavas infekcija,
- *Helicobacter pylori* izskaušana,
- Laimas slimība.

Amoxicillin MIP ir indicēts arī endokardīta profilaksei.

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par atbilstošu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Izvēloties Amoxicillin MIP devu noteiktas infekcijas ārstēšanai, ir jāņem vērā šādi faktori:

- paredzamie patogēni un to iespējamā jutība pret antibakteriālajiem līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu),
- infekcijas smaguma pakāpe un lokalizācija,
- pacienta vecums, ķermeņa masa un nieru darbība, kā tas aprakstīts turpmāk.

Ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no infekcijas veida un pacienta reakcijas, un parasti tam jābūt pēc iespējas īsam. Dažu infekciju gadījumā ir nepieciešama ilgāka zāļu lietošana (informāciju par ilgstošu terapiju skatīt 4.4. apakšpunktā).

Pieaugušajiem un bērniem ≥ 40 kg

Indikācija*	Deva*
Akūts bakteriāls sinusīts	No 250 mg līdz 500 mg ar 8 stundu starplaiku vai no 750 mg līdz 1 g ar 12 stundu starplaiku.
Asimptomātiska bakteriūrija grūtniecības laikā	
Akūts pielonefrīts	Smagas infekcijas gadījumā – no 750 mg līdz 1 g ar 8 stundu starplaiku.
Zoba abscess ar progresējošu celulītu	
Akūts cistīts	Akūtu cistītu var ārstēt ar 3 g divas reizes dienā vienu dienu.
Akūts vidusauss iekaisums	500 mg ar 8 stundu starplaiku, no 750 mg līdz 1 g ar 12 stundu starplaiku.
Akūts streptokoku izraisīts tonsilīts un faringīts	Smagas infekcijas gadījumā – no 750 mg līdz 1 g ar 8 stundu starplaiku 10 dienas.
Akūti hroniska bronhīta paasinājumi	
Sadzīvē iegūta pneimonija	No 500 mg līdz 1 g ar 8 stundu starplaiku.
Vēdertīfs un paratīfs	No 500 mg līdz 2 g ar 8 stundu starplaiku.
Protezētas locītavas infekcija	No 500 mg līdz 1 g ar 8 stundu starplaiku.
Endokardīta profilakse	2 g iekšķīgi, viena deva 30 līdz 60 minūtes pirms procedūras.
<i>Helicobacter pylori</i> izskaušana	No 750 mg līdz 1 g divreiz dienā kombinācijā ar protonu sūkņa inhibitoru (piemēram, omeprazolu, lansoprazolu) un citu antibiotisku līdzekli (piemēram, klaritromicīnu, metronidazolu) 7 dienas.
Laimas slimība (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Agrīnā stadijā: no 500 mg līdz 1 g ar 8 stundu starplaiku līdz maksimālai devai 4 g dienā, dalītās devās, 14 dienas (no 10 līdz 21 dienai). Vēlīnā stadijā (sistēmiskas izpausmes): no 500 mg līdz 2 g ar 8 stundu starplaiku līdz maksimālai devai 6 g dienā, dalītās devās, 10 līdz 30 dienas.
*Jāņem vērā oficiālās ārstēšanas vadlīnijas katrai indikācijai.	

Bērni < 40 kg

Bērniem, kas sver 40 kg un vairāk, jālieto pieaugušo deva.

Ieteicamās devas:

Indikācija ⁺	Deva ⁺
Akūts bakteriāls sinusīts	No 20 līdz 90 mg/kg dienā, dalot reizes devās.*

Akūts vidusauss iekaisums	
Sadzīvē iegūta pneimonija	
Akūts cistīts	
Akūts pielonefrīts	
Zoba abscess ar progresējošu celulītu	
Akūts streptokoku izraisīts tonsilīts un faringīts	No 40 līdz 90 mg/kg dienā, dalot reizes devās.*
Vēdertīfs un paratīfs	100 mg/kg dienā, dalot trīs reizes devās.
Endokardīta profilakse	50 mg/kg iekšķīgi, viena deva 30 līdz 60 minūtes pirms procedūras.
Laimas slimība (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Agrīnā stadijā: no 25 līdz 50 mg/kg dienā, dalot trīs reizes devās, 10 līdz 21 dienu. Vēlīnā stadijā (sistēmiskas izpausmes): 100 mg/kg dienā, dalot trīs reizes devās, 10 līdz 30 dienas.
+ Jāņem vērā oficiālās ārstēšanas vadlīnijas katrai indikācijai.	
* Lietošana divas reizes dienā jāapsver tikai tad, ja kopējā deva ir tuvu maksimālai devai.	

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo.

Nieru darbības traucējumi

GFĀ (ml/min)	Pieaugušie un bērni ≥ 40 kg	Bērni <40 kg#
vairāk nekā 30	deva nav jāpielāgo	deva nav jāpielāgo
no 10 līdz 30	ne vairāk par 500 mg divas reizes dienā	15 mg/kg, lietojot divas reizes dienā (ne vairāk par 500 mg divas reizes dienā)
mazāk par 10	ne vairāk par 500 mg dienā	15 mg/kg, lietojot vienā dienas devā (ne vairāk par 500 mg)
# Lielākajā daļā gadījumu priekšroka tiek dota parenterālai zāļu ievadīšanai.		

Pacienti, kuriem tiek veikta hemodialīze

Ar hemodialīzi amoksicilīns no asinsrites var tikt izvadīts.

	Hemodialīze
Pieaugušie un bērni ≥ 40 kg	15 mg/kg dienā vienā dienas devā. Pirms hemodialīzes procedūras jāievada viena papildu 15 mg/kg deva. Lai atjaunotu zāļu līmeni asinīs, pēc hemodialīzes jāievada vēl viena 15 mg/kg deva.

Pacienti, kuriem tiek veikta peritoneālā dialīze

Amoksicilīns ne vairāk par 500 mg dienā.

Aknu darbības traucējumi

Deva jāizvēlas piesardzīgi, un regulāri jākontrolē aknu funkcijas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Amoxicillin MIP paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes pirms lietošanas var izšķīdināt ūdenī vai lietot nesasmalcinātā veidā, uzdzerot pietiekamu ūdens daudzumu. Tabletes var dalīt devas pielāgošanas nolūkos vai arī, lai atvieglotu tabletes norīšanu.

Uzturs neizraisa Amoxicillin MIP uzsūkšanās traucējumus.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, jebkuru penicilīnu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smaga tūlītēja paaugstinātas jutības reakcija (piemēram, anafilakse) pret citu bēta laktāma grupas līdzekli (piemēram, cefalosporīnu, karbapenēmu vai monobaktāmu) anamnēzē.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pirms amoksicilīna lietošanas uzsākšanas pacients rūpīgi jāiztaujā par iepriekšējām paaugstinātas jutības reakcijām pret penicilīniem, cefalosporīniem vai citiem bēta laktāma grupas līdzekļiem (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kas saņem ārstēšanu ar penicilīnu, ziņots par būtiskām un dažkārt letālām paaugstinātas jutības reakcijām (ieskaitot anafilaktoīdas un smagas ādas reakcijas). Paaugstinātas jutības reakcijas var progresēt arī līdz Kounis sindromam - nopietnai alerģiskai reakcijai, kas var izraisīt miokarda infarktu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo reakciju iespējamība lielāka ir cilvēkiem, kuriem anamnēzē ir paaugstināta jutība pret penicilīnu, kā arī atopiskiem cilvēkiem. Ja rodas alerģiska reakcija, ārstēšana ar amoksicilīnu jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša alternatīva ārstēšana.

Par zāļu izraisīta enterokolīta sindromu (*drug-induced enterocolitis syndrome - DIES*) ziņots galvenokārt ar amoksicilīnu ārstētiem bērniem (skatīt 4.8. apakšpunktu). DIES ir alerģiska reakcija, kuras galvenais simptoms ir ilgstoša vemšana (1-4 stundas pēc zāļu lietošanas) bez alerģiskiem ādas un elpceļu simptomiem. Citi simptomi var būt sāpes vēderā, caureja, hipotensija vai leukocitoze ar neitrofiliju. Ir bijuši smagi gadījumi, tai skaitā šoka iestāšanās

Nejutīgi mikroorganismi

Amoksicilīns nav piemērots dažu infekciju veidu ārstēšanai, ja vien patogēns jau nav dokumentēts un nav zināms, ka tas ir jutīgs pret amoksicilīnu, vai ir liela iespēja, ka terapija ar amoksicilīnu būs piemērota patogēna izskaušanai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tas īpaši jāņem vērā, apsverot terapiju pacientiem ar urīnceļu infekcijām un nopietnām ausu, deguna un rīkles infekcijām.

Krampji

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un lielu devu lietotājiem, kā arī pacientiem ar predisponējošiem faktoriem (piemēram, krampji, ārstēta epilepsija vai meningeāli traucējumi anamnēzē) var rasties krampji (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva jāpielāgo atbilstoši traucējumu pakāpei (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ādas reakcijas

Ar drudzi un pustulām saistītas ģeneralizētas eritēmas rašanās terapijas sākumā var būt akūtas ģeneralizētas eksantematozas pustulozes simptoms (AGEP, skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas šāda reakcija, amoksicilīna lietošana jāpārtrauc un jebkāda tā lietošana turpmāk ir kontrindicēta.

Ja radušās aizdomas par infekciozo mononukleozī, no amoksicilīna lietošanas jāizvairās, jo amoksicilīna lietošana šīs slimības gadījumā ir izraisījusi ar masalām raksturīgu izsitumu rašanos.

Jariša un Herksheimera reakcija

Pēc amoksicilīna lietošanas Laimas slimības ārstēšanai novērota Jariša un Herksheimera reakcijas rašanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). To tieši izraisa amoksicilīna baktericīdā iedarbība uz Laimas slimību izraisošajām baktērijām – spirohētām *Borrelia burgdorferi*. Pacienti jāiedrošina, ka tās ir biežas un parasti pašierobežojošas sekas Laimas slimības ārstēšanai ar antibiotikām.

Nejutīgu mikroorganismu pārmērīga savairošanās

Ilgstoša lietošana dažkārt var izraisīt nejutīgu organismu pārmērīgu savairošanos.

Gandrīz jebkuru antibakteriālo līdzekļu lietošanas gadījumā ziņots par ar antibiotiku lietošanu saistītu kolītu no vieglas līdz dzīvībai bīstamai smaguma pakāpei (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ ir svarīgi šādu diagnozi apsvērt pacientiem, kuriem jebkādu antibiotiku lietošanas laikā vai pēc to lietošanas beigām radusies caureja. Ja radies ar antibiotiku lietošanu saistīts kolīts, amoksicilīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc, jākonsultējas ar ārstu un jāsāk piemērota terapija. Šādā gadījumā peristaltiku nomācošu zāļu lietošana ir kontrindicēta.

Ilgstoša terapija

Ilgstošas terapijas laikā ieteicams periodiski veikt funkcionālus orgānu sistēmu funkciju, tai skaitā nieru darbības, aknu funkciju un asinsrades, izmeklējumus. Ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un izmaiņām asinsainā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Antikoagulanti

Retos gadījumos ziņots par protrombīna laika pagarināšanos amoksicilīnu lietojošiem pacientiem. Ja vienlaikus tiek lietoti antikoagulanti, jāveic atbilstoša kontrole. Lai nodrošinātu vēlamu antikoagulācijas pakāpi, var būt jāpielāgo perorālo antikoagulantu deva (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Kristālūrija

Pacientiem ar samazinātu urīna izvadi ļoti reti novērota kristālūrija (tai skaitā akūts nieru bojājums), galvenokārt parenterālas terapijas gadījumā. Lietojot lielas amoksicilīna devas, ieteicams lietot pietiekami daudz šķidruma un nodrošināt pietiekamu urīna izdali, lai samazinātu amoksicilīna kristālūrijas iespējamību. Pacientiem, kuriem urīnpūslī ievietots katetrs, regulāri jāpārbauda katetra caurlaidība (skatīt 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Ietekme uz diagnostiskajiem izmeklējumiem

Paaugstināts amoksicilīna līmenis serumā un urīnā var ietekmēt noteiktus laboratoriskos izmeklējumus. Saistībā ar lielu amoksicilīna koncentrāciju urīnā ķīmisko metožu gadījumā bieži rodas viltus pozitīvi nolasījumi.

Ja amoksicilīna lietošanas laikā jānosaka glikozes klātbūtne urīnā, ieteicams izmantot enzimatiskās glikozes oksidāzes metodes.

Amoksicilīna klātbūtne var izraisīt novirzes estriola noteikšanas testā grūtniecēm.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Probenecīds

Vienlaicīga probenecīda lietošana nav ieteicama. Probenecīds mazina amoksicilīna izdalīšanos nieru kanāliņos. Probenecīda vienlaicīga lietošana var izraisīt amoksicilīna līmeņa paaugstināšanos asinīs un ilgstošu saglabāšanos.

Allopurinols

Allopurinola lietošana amoksicilīna terapijas laikā var palielināt alerģisku ādas reakciju rašanās iespēju.

Tetraciklīni

Tetraciklīni un citi bakteriostatiski līdzekļi var ietekmēt amoksicilīna baktericīdo iedarbību.

Perorālie antikoagulanti

Perorālie antikoagulanti un penicilīna grupas antibiotikas praksē ir lietotas plaši, un nav sniegti ziņojumi par to mijiedarbību. Taču literatūrā aprakstīti palielinātas starptautiskās normalizētās attiecības (INR) gadījumi pacientiem, kuri lietojuši acenokumarolu vai varfarīnu un kuriem parakstīts amoksicilīna kurss. Ja nepieciešama šo zāļu lietošana vienlaikus, terapijai pievienojot amoksicilīnu vai pārtraucot tā lietošanu, rūpīgi jākontrolē protrombīna laiks vai starptautiskā normalizētā attiecība (INR). Var būt jāpielāgo arī perorālo antikoagulantu deva (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Metotreksāts

Penicilīni var mazināt metotreksāta ekskrēciju, izraisot iespējamu toksicitātes pastiprināšanos.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti. Ierobežoti dati par amoksicilīna lietošanu grūtniecības laikā neliecina par palielinātu iedzimtu malformāciju risku cilvēkam. Amoksicilīnu var lietot grūtniecības laikā tad, ja iespējamais ieguvums pārsniedz iespējamo ar terapiju saistīto risku.

Barošana ar krūti

Amoksicilīns nelielā daudzumā izdalās mātes pienā, un ir iespējams sensibilizācijas risks. Tādēļ zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, iespējama caureja un gļotādu sēnīšu infekcija, kuras dēļ barošana ar krūti var būt jāpārtrauc. Amoksicilīnu drīkst lietot ar krūti barošanas periodā tikai pēc tam, kad atbildīgais ārsts ir izvērtējis ieguvumu un risku.

Fertilitāte

Dati par amoksicilīna ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami. Reproductīvie pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Taču ir iespējamās nevēlamās blakusparādības (piemēram, alerģiskas reakcijas, reibonis, krampji), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (NBP) ir caureja, slikta dūša un izsitumi uz ādas.

Tālāk atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai norādītas NBP, kas amoksicilīna lietotājiem radušās klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

Nevēlamo blakusparādību rašanās biežuma norādīšanai izmantoti šādi apzīmējumi.

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$)

Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$)

Ļoti reti ($< 1/10\,000$)

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

<u>Infekcijas un infestācijas</u>	
Ļoti reti	Mukokutāna kandidoze
<u>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</u>	
Ļoti reti	Atgriezeniska leikopēnija (tai skaitā smaga neitropēnija vai agranulocitoze), atgriezeniska trombocitopēnija un hemolītiskā anēmija. Asinstece laika un protrombīna laika palielināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<u>Imūnās sistēmas traucējumi</u>	
Ļoti reti	Smagas alerģiskas reakcijas, tai skaitā angioedēma, anafilakse, seruma slimība un hipersensitivitātes vaskulīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Nav zināmi	Jariša un Herksheimera reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>	
Ļoti reti	Hiperkinēzija, reibonis un krampji (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Nav zināmi	Aseptisks meningīts
<u>Sirds funkcijas traucējumi</u>	
Nav zināmi	Kounis sindroms
<u>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</u>	
<i>Klīnisko pētījumu dati</i>	
*Bieži	Caureja un slikta dūša
*Retāk	Vemšana
<i>Pēcreģistrācijas uzraudzības dati</i>	
Ļoti reti	Antibiotiku izraisīts kolīts (tai skaitā pseidomembranozs kolīts un hemorāģiskais kolīts, skatīt 4.4. apakšpunktu).

	Melnā matainā mēle
	Virspusēja zobu krāsas maiņa. #
Nav zināmi	Zāļu izraisīta enterokolīta sindroms
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Hepatīts un holestātiska dzelte. Mērena ASAT un/vai ALAT līmeņa paaugstināšanās.
Ādas un zemādas audu bojājumi	
<i>Klīnisko pētījumu dati</i>	
*Bieži	Izsitumi uz ādas
*Retāk	Nātrene un nieze
<i>Pēcregistrācijas uzraudzības dati</i>	
Ļoti reti	Ādas reakcijas, piemēram, daudzformu eritēma, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze, bulozs un eksfoliatīvs dermatīts un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP) (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Nav zināmi	Lineāra IgA slimība
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Ļoti reti	Intersticiāls nefrīts Kristalūrija (tai skaitā akūts nieru bojājums) (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu "Pārdozēšana")
* Informācija par šo NBP rašanās biežumu iegūta klīniskos pētījumos, kuros kopā piedalījušies aptuveni 6000 pieaugušu un pediatriku pacientu, kas lietojuši amoksicilīnu. # Ir ziņots par virspusēju zobu krāsas maiņu bērniem. Zobu krāsas maiņu var novērst laba mutes dobuma higiēna, jo no krāsojuma parasti iespējams atbrīvoties, tīrot zobus.	

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot Zāļu valsts aģentūra, Jersikas iela 15, Rīga, LV 1003, Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas simptomi un pazīmes

Var tikt novēroti kuņģa un zarnu trakta simptomi (piemēram, slikta dūša, vemšana un caureja) un šķidruma un elektrolītu līdzsvara traucējumi. Novērota amoksicilīna kristalūrija, kas dažos gadījumos izraisa nieru mazspēju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un pacientiem, kas lietojuši lielas devas, var rasties krampji (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Intoksikācijas ārstēšana

Kuņģa un zarnu trakta simptomus var ārstēt simptomātiski, uzmanību pievēršot ūdens/elektrolītu līdzsvaram.

Amoksicilīnu var izvadīt no asinsrites ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: plaša spektra penicilīni; ATĶ kods: J01CA04

Darbības mehānisms

Amoksicilīns ir pussintētisks penicilīns (beta laktāma antibiotika), kas nomāc vienu vai vairākus baktēriju šūnas sienas uzbūves elementa – peptīdglikāna – biosintēzes ceļa enzīmus (tos bieži dēvē par penicilīnu saistošiem proteīniem – PBP (*penicillin binding proteins*)). Peptīdglikāna sintēzes inhibēšana novājina šūnas sienu, kam parasti seko šūnas lizēšanās un bojāeja.

Amoksicilīns ir jutīgs pret rezistentu baktēriju veidotajām bēta laktamāzēm, tādēļ atsevišķi lietota amoksicilīna darbības spektrs neietver mikroorganismus, kas izstrādā šādus enzīmus.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Galvenais amoksicilīna efektivitāti noteicošais faktors ir laiks, kādu tā koncentrācija pārsniedz minimālo inhibējošo koncentrāciju (T>MIK).

Rezistences mehānismi

Galvenie mehānismi, kādēļ mikroorganismi ir rezistenti pret amoksicilīnu, ir šādi:

- tā inaktivēšana ar baktēriju beta laktamāzēm,
- PBP izmaiņas, kuru dēļ samazinās antibakteriālā līdzekļa afinitāte pret tā iedarbības mērķi.

Baktēriju necauraidība vai izplūdes sūkņa mehānismi var izraisīt vai veicināt baktēriju, īpaši gramnegatīvo baktēriju, rezistenci.

Robežvērtības

MIK robežvērtības amoksicilīnam noteiktas atbilstoši Eiropas Pretmikrobu līdzekļu jutības noteikšanas komitejas (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* – EUCAST) kritēriju 5.0 versijai.

Mikroorganisms	MIK robežvērtība (mg/l)	
	Jutīgs ≤	Rezistents >
Enterobaktērijas	8 ¹	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Piezīme ²	Piezīme ²
<i>Enterococcus</i> spp. ³	4	8
A, B, C un G grupas streptokoki	Piezīme ⁴	Piezīme ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Piezīme ⁵	Piezīme ⁵
<i>Streptococcus viridans</i> grupa	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Piezīme ⁷	Piezīme ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Grampozitīvie anaerobi, izņemot <i>Clostridium difficile</i> ⁸	4	8
Gramnegatīvie anaerobi ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹

Mikroorganisms	MIK robežvērtība (mg/l)	
	Jutīgs ≤	Rezistents >
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Ar sugām nesaistītas robežvērtības ¹⁰	2	8
¹ Savvaļas tipa enterobaktērijas tiek uzskatītas par jutīgām pret aminopenicilīniem. Dažas valstis savvaļas tipa <i>E. coli</i> un <i>P. mirabilis</i> izolātus izvēlas uzskatīt pa vidēji jutīgiem. Šādā gadījumā izmantojiet MIK robežvērtību $J \leq 0,5$ mg/l. ² Vairums stafilokoku veido penicilināzi, tādēļ ir rezistenti pret amoksicilīnu. Ar dažiem izņēmumiem pret meticilīnu rezistentie izolāti ir nejutīgi pret visiem beta laktāma grupas līdzekļiem. ³ Jutību pret amoksicilīnu var secināt no jutības pret ampilīnu. ⁴ A, B, C un G grupas streptokoku jutību pret penicilīniem var secināt no jutības pret benzilpenicilīnu. ⁵ Robežvērtības attiecas tikai uz izolātiem, kas nav meningīta izolāti. No iekšķīgas terapijas ar amoksicilīnu jāizvairās, ja izolāti ir vidēji jutīgi pret ampilīnu. Jutība secināta no ampilīna MIK. ⁶ Robežvērtības ir balstītas uz intravenozu ievadīšanu. Bēta laktamāzi veidojošie izolāti jāuzskata par rezistentiem. ⁷ Bēta laktamāzi veidojošie celmi jāuzskata par rezistentiem. ⁸ Jutību pret amoksicilīnu var secināt no jutības pret benzilpenicilīnu. ⁹ Robežvērtības ir balstītas uz epidemioloģiskām robežvērtībām (<i>epidemiological cut-off values</i> – ECOFF), kas ļauj atšķirt savvaļas tipa izolātus no izolātiem ar samazinātu jutību. ¹⁰ Ar sugām nesaistītās robežvērtības ir balstītas uz devām, kas ir vismaz 0,5 g x 3 vai 4 devas dienā (1,5 līdz 2 g dienā).		

Rezistences sastopamība atsevišķām sugām var atšķirties ģeogrāfiski un dažādos laika posmos, un ieteicams iegūt vietējo informāciju par rezistenci, īpaši ārstējot smagas infekcijas. Pēc vajadzības jākonsultējas ar ekspertiem, ja vietējā rezistences sastopamība liek apšaubīt šo zāļu lietošanas lietderību vismaz dažu infekciju ārstēšanai.

Mikroorganismu jutība pret amoksicilīnu <i>in vitro</i>
<u>Parasti jutīgas sugas</u>
<u>Aerobi grampozitīvi mikroorganismi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Beta hemolītiskie streptokoki (A, B, C un G grupa) <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Sugas, kurām var būt iegūta rezistence</u>
<u>Aerobi gramnegatīvi mikroorganismi:</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>Aerobi grampozitīvi mikroorganismi:</u> Koagulāzi neveidojošie stafilokoki <i>Staphylococcus aureus</i> ^f <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans</i> grupa
<u>Anaerobi grampozitīvi mikroorganismi:</u> <i>Clostridium</i> spp.
<u>Anaerobi gramnegatīvi mikroorganismi:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Citi mikroorganismi:</u>

<i>Borrelia burgdorferi</i>
<u>Dabiski rezistenti mikroorganismi†</u>
<u>Aerobi grampozitīvi mikroorganismi:</u> <i>Enterococcus faecium</i> †
<u>Aerobi gramnegatīvi mikroorganismi:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
<u>Anaerobi gramnegatīvi mikroorganismi:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (daudzi <i>Bacteroides fragilis</i> celmi ir rezistenti)
<u>Citi mikroorganismi:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
† Dabiski vidēja jutība, ja nav iegūtas rezistences mehānisma. ‡ Gandrīz visi <i>S.aureus</i> ir rezistenti pret amoksicilīnu, jo veido penicilināzi. Pret amoksicilīnu rezistenti ir arī visi meticilīnrezistentie celmi.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Amoksicilīns pilnīgi disociē ūdens šķīdumos fizioloģiska pH apstākļos. Pēc perorālas lietošanas tas ātri un labi uzsūcas. Pēc iekšķīgas lietošanas amoksicilīna biopieejamība ir aptuveni 70 %. Laiks līdz maksimālajai koncentrācijai plazmā (T_{max}) ir aptuveni viena stunda.

Tabulā atspoguļoti farmakokinētiskie rezultāti pētījumam, kurā klīniski veselu brīvprātīgo grupas tukšā dūšā lietoja amoksicilīnu 250 mg devā trīs reizes dienā.

C_{max}	T_{max}^*	AUC _(0-24h)	$T_{1/2}$
(µg/ml)	(h)	(µg.h/ml)	(h)
3,3 ± 1,12	1,5 (1,0-2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
*Mediāna (intervāls)			

Devu intervālā no 250 līdz 3000 mg biopieejamība ir tieši proporcionāla (lineāra) devai (nosakot kā C_{max} un AUC). Uzsūkšanos neietekmē vienlaicīga pārtikas lietošana.

Amoksicilīna izvadīšanai var izmantot hemodialīzi.

Izkliede

Aptuveni 18 % visa amoksicilīna daudzuma plazmā ir saistīti ar olbaltumiem, un šķietamais izklijes tilpums ir aptuveni 0,3 līdz 0,4 l/kg.

Pēc intravenozas ievadīšanas amoksicilīns konstatēts žultspūslī, vēdera dobuma audos, ādā, taukaudos, muskuļaudos, sinoviālajā un peritoneālajā šķidrumā, žultī un strutās. Cerebrospinālajā šķidrumā amoksicilīns nenonāk pietiekamā daudzumā.

Pētījumos ar dzīvniekiem nav iegūti pierādījumi, ka kāds no zālēm veidojies savienojums nozīmīgi uzkrātos audos. Tāpat kā lielāko daļu penicilīnu, arī amoksicilīnu var noteikt mātes pienā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pierādīts, ka amoksicilīns šķērso placentu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Biotransformācija

Amoksicilīns daļēji izdalās ar urīnu neaktīvas penicilīnskābes veidā daudzumā, kas atbilst līdz 10 - 25 % sākotnējās devas.

Eliminācija

Amoksicilīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm.

Amoksicilīna vidējais eliminācijas pusperiods ir aptuveni viena stunda, un klīniski veseliem cilvēkiem tā vidējais kopējais klīrenss ir aptuveni 25 l/stundā. Aptuveni 60 līdz 70 % amoksicilīna tiek izvadīti nemainītā veidā ar urīnu pirmajās 6 stundās pēc vienas amoksicilīna 250 mg vai 500 mg devas lietošanas. Dažādos pētījumos ar urīnu izvadītais amoksicilīna daudzums 24 stundu laikā ir bijis 50 līdz 85 %.

Vienlaicīga probenecīda lietošana aizkavē amoksicilīna ekskrēciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vecums

Amoksicilīna eliminācijas pusperiods ir līdzīgs gan bērniem no aptuveni 3 mēnešu līdz 2 gadu vecumam, gan vecākiem bērniem, gan pieaugušajiem. Ļoti maziem bērniem (tai skaitā priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem) pirmajā dzīves nedēļā zāļu lietošanas biežums nedrīkst pārsniegt divas reizes dienā, jo nav pietiekami nobriedis eliminācijas mehānisms caur nierēm. Gados vecākiem cilvēkiem ir lielāka pavājinātas nieru darbības iespēja, tāpēc deva jāizvēlas uzmanīgi un var būt lietderīga nieru darbības kontrole.

Dzimums

Pēc iekšķīgas amoksicilīna lietošanas klīniski veseliem vīriešiem un sievietēm dzimuma ietekme uz amoksicilīna farmakokinētiku nebija nozīmīga.

Nieru darbības traucējumi

Amoksicilīna kopējais klīrenss serumā samazinās tieši proporcionāli nieru darbības pasliktināšanās pakāpei (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas jāizvēlas piesardzīgi un regulāri jākontrolē aknu darbība.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pētījumi par amoksicilīna kancerogenitāti nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Mazaizvietota hidroksipropilceluloze
Saharīns

Aprikožu aromātviela (aromātviela, kukurūzas maltodekstrīns, triacetīns, trietilcitrāts)
Magnija stearāts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Vanilīns

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija PVH blisteris. Blisteri ir iepakoti kartona kastītē.

Amoxicillin MIP 500 mg: Iepakojumā 8 vai 24 tabletes

Amoxicillin MIP 1000 mg: Iepakojumā 8 vai 16 tabletes

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

MIP Pharma GmbH
Kirkeler StraÙe 41
66440 Blieskastel
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Amoxicillin MIP 500 mg: 12-0085

Amoxicillin MIP 1000 mg: 12-0087

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

16.04.2012

24.04.2017

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

08.02.2023