

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

**AMOXIBOS®**  
500 mg  
kapsule, tvrde  
*amoksicilin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži: amoksicilina 500 mg (u obliku trihidrata).

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Duguljaste, tvrde želatinske kapsule sastavljene od tijela i kapice, karakterističnog mirisa. Boja kapsula: tijelo i kapica kapsula su žute boje. Veličina kapsula: 0. Sadržaj kapsula: prašak bijele do kremaste boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

AMOXIBOS je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i u djece (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i 5.1.):

- Akutni bakterijski sinusitis;
- Akutni *otitis media*;
- Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis;
- Akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa /akutna egzacerbacija hronične opstruktivne plućne bolesti;
- Vanbolnički stečena pneumonija;
- Akutni cistitis;
- Asimptomatska bakteriurija u trudnoći;
- Akutni pijelonefritis;
- Tifoidna i paratifoidna groznica;
- Dentalni apsces s celulitisom koji se širi;
- Infekcije protetskih zglobova;
- Eradikacija *Helicobacter pylori*;
- Lymeova bolest.

AMOXIBOS je također indiciran za profilaksu endokarditisa.

Službene smjernice o pravilnoj primjeni antibakterijskih lijekova treba uzeti u razmatranje.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Doza AMOXIBOSA koja je odabrana za liječenje pojedine infekcije treba uzeti u obzir:

- Očekivane patogene i njihovu vjerovatnu osjetljivost na antibakterijske lijekove (vidjeti dio 4.4.);
- Težinu i mjesto infekcije;
- Dob, tjelesnu težinu i funkciju bubrega pacijenta, kako je to navedeno ispod.

Trajanje liječenja bi trebalo biti determinirano vrstom infekcije i odgovorom pacijenta, a općenito bi trebalo biti što kraće je moguće. Neke infekcije zahtijevaju duže periode liječenja (vidjeti dio 4.4., vezano za produženo liječenje).

#### Odrasli i djeca ≥40 kg

Indikacija*	Doza*
Akutni bakterijski sinusitis	250 mg do 500 mg svakih 8 sati ili 750 mg do 1 g svakih 12 sati.
Asimtomatska bakteriurija u trudnoći	
Akutni pijelonefritis	Za teške infekcije: 750 mg do 1 g svakih 8 sati.
Dentalni apsces s celulitisom koji se širi	
Akutni cistitis	Akutni cistitis može se liječiti s 3 g dva puta na dan, u trajanju od jednog dana.
Akutni <i>otitis media</i>	500 mg svakih 8 sati, 750 mg do 1 g svakih 12 sati.
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	
Akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa	Za teške infekcije 750 mg do 1 g svakih 8 sati, u trajanju od 10 dana.
Vanbolnički stečena pneumonija	500 mg do 1 g svakih 8 sati.
Tifoidna i paratifoidna groznica	500 mg do 2 g svakih 8 sati.
Infekcije protetskih zglobova	500 mg do 1 g svakih 8 sati.
Profilaksa endokarditisa	2 g oralno, jednokratna doza 30 do 60 minuta prije procedure.
Eradikacija <i>Helicobacter pylori</i>	750 mg do 1 g dva puta na dan, u kombinaciji s inhibitorom protonske pumpe (npr. omeprazol, lansoprazol) i s drugim antibiotikom (npr. klaritromicin, metronidazol), u trajanju od 7 dana.
Lymeova bolest (vidjeti dio 4.4.)	Rani stadij: 500 mg do 1 g svakih 8 sati, do maksimalno 4 g/dan u podijeljenim dozama, u trajanju od 14 dana (10 dana do 21 dan).  Kasni stadij (sistemska zahvaćenost): 500 mg do 2 g svakih 8 sati, do maksimalno 6 g/na dan u podijeljenim dozama, u trajanju od 10 do 30 dana.
* Za svaku indikaciju treba uzeti u razmatranje službene smjernice za liječenje.	

#### Djeca <40 kg

Indikacija*	Doza*
Akutni bakterijski sinusitis	20 do 90 mg/kg/dan, u podijeljenim dozama*
Akutni <i>otitis media</i>	
Vanbolnički stečena pneumonija	
Akutni cistitis	
Akutni pijelonefritis	
Dentalni apsces s celulitisom koji se širi	40 do 90 mg/kg/dan, u podijeljenim dozama*
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	
Tifoidna i paratifoidna groznica	100 mg/kg/dan, u tri podijeljene doze.
Profilaksa endokarditisa	50 mg/kg oralno, jednokratna doza 30 do 60 minuta prije procedure.
Lymeova bolest (vidjeti dio 4.4.)	Rani stadij: 25 do 50 mg/kg/dan, u tri podijeljene doze, u trajanju od 10 do 21 dan.

	Kasni stadij (sistemska zahvaćenost): 100 mg/kg/dan, u tri podijeljene doze, u trajanju od 10 to 30 dana.
+ Za svaku indikaciju treba uzeti u razmatranje službene smjernice za liječenje.	
* Režimi doziranja dva puta na dan trebali bi se razmotriti jedino u slučaju kada je doza u gornjem rasponu.	

### **Starije osobe**

Smatra se da prilagođavanje doze nije potrebno.

### **Bubrežno oštećenje**

GFR (ml/min)	Odrasli i djeca ≥40 kg	Djeca <40 kg <sup>#</sup>
Više od 30	Nije potrebno prilagođavanje doze.	Nije potrebno prilagođavanje doze.
10 do 30	Maksimalno 500 mg dva puta na dan.	15 mg/kg dva puta na dan.  (maksimalno 500 mg dva puta na dan)
Manje od 10	Maksimalno 500 mg/dan.	15 mg/kg, u jednoj dnevnoj dozi (maksimalno 500 mg).

<sup>#</sup> U većini slučajeva, preferira se parenteralna terapija.

### *U pacijenata na hemodijalizi*

Amoksicilin se može odstraniti iz cirkulacije putem hemodijalize.

	Hemodijaliza
<b>Odrasli i djeca iznad 40 kg</b>	500 mg svaka 24 sata.  Prije hemodijalize trebalo bi primijeniti jednu dodatnu dozu od 500 mg. U svrhu obnavljanja cirkulirajućih nivoa lijeka, nakon hemodijalize trebalo bi primijeniti još jednu dozu od 500 mg.
<b>Djeca ispod 40 kg</b>	15 mg/kg/dan, u jednoj dnevnoj dozi (maksimalno 500 mg).  Prije hemodijalize trebalo bi primijeniti jednu dodatnu dozu od 15 mg/kg. U svrhu obnavljanja cirkulirajućih nivoa lijeka, nakon hemodijalize trebalo bi primijeniti još jednu dozu od 15 mg/kg.

### *U pacijenata na peritonealnoj dijalizi*

Maksimalno 500 mg amoksicilina na dan.

### **Jetreno oštećenje**

Dozirati oprezno i nadzirati funkciju jetre u redovnim intervalima (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

### **Način primjene**

AMOXIBOS kapsule su namijenjene za oralnu primjenu.

Hrana ne utiče na apsorpciju AMOXIBOS kapsula.

Terapija se može započeti parenteralno prema preporukama za doziranje intravenske formulacije i nastaviti primjenom oralnog preparata.

Progutati s vodom bez otvaranja kapsule.

Kapsule nisu odgovarajuće za liječenje pacijenata koji ne mogu progutati kapsule zbog rizika od davljenja.

AMOXIBOS 500 mg kapsule, tvrde moguće je primijeniti u svim slučajevima kada svojom jačinom odgovaraju preporučenom režimu doziranja.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, na bilo koji od penicilina, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Historija teške neposredne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksa) na neki drugi beta-laktamski lijek (npr. na cefalosporin, karbapenem ili monobaktam).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni**

##### Reakcije preosjetljivosti

Prije započinjanja liječenja s amoksicilinom, pacijenta bi trebalo pažljivo ispitati u odnosu na prethodne reakcije preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine, ili na druge beta-laktamske lijekove (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

U pacijenata liječenih beta-laktamskim antibioticima, prijavljene su ozbiljne i u nekim slučajevima fatalne reakcije preosjetljivosti (uključujući i anafilaktoidne reakcije i teške kožne neželjene reakcije)(vidjeti dio 4.3.). Ove će se reakcije vjerovatnije javiti u osoba s historijom preosjetljivosti na peniciline ili u osoba s atopijom. Reakcije preosjetljivosti se također mogu razviti u Kounisov sindrom, ozbiljnu alergijsku reakciju koja može dovesti do infarkta miokarda. Simptomi takvih reakcija mogu uključivati bol u grudnom košu, koji se javlja u povezanosti s alergijskom reakcijom na amoksicilin (vidjeti dio 4.8.). Ako dođe do alergijske reakcije, mora se prekinuti liječenje s amoksicilinom i uključiti odgovarajuća alternativna terapija.

##### Neosjetljivi mikroorganizmi

Amoksicilin nije pogodan za liječenje nekih infekcija, izuzev onda kada je patogen već izoliran i potvrđena je njegova osjetljivost na amoksicilin ili postoji veoma velika vjerovatnoća da bi patogen mogao biti osjetljiv na amoksicilin (vidjeti dio 5.1.). Ovo se posebno odnosi na razmatranje mogućnosti liječenja pacijenata s infekcijama urinarnog trakta i teškim infekcijama uha, nosa i grla.

##### Konvulzije

Konvulzije se mogu javiti u pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, u pacijenata koji primaju visoke doze lijeka, ili u pacijenata s faktorima predispozicije (historija napada konvulzija, liječene epilepsije ili meningealnih poremećaja (vidjeti dio 4.8.).

##### Bubrežno oštećenje

U pacijenata s bubrežnim oštećenjem, dozu bi trebalo prilagoditi u skladu sa stepenom oštećenja (vidjeti dio 4.2.).

##### Kožne reakcije

Na početku terapije, pojava generaliziranog eritema udruženog s pustulama i praćenog s vrućicom, može biti simptom akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP, vidjeti dio 4.8.). Ova reakcija zahtijeva prekid primjene amoksicilina i kontraindikacija je za bilo koji slučaj sljedeće primjene lijeka.

Amoksicilin bi trebalo izbjeći ako se sumnja na infektivnu mononukleozu, s obzirom da je pojava morbiliformnog osipa bila povezana s ovim stanjem nakon primjene amoksicilina.

##### Jarisch-Herxheimerova reakcija

Jarisch-Herxheimerova reakcija je zapažena nakon liječenja Lymeove bolesti s amoksicilinom (vidjeti dio 4.8.). Ova reakcija direktni je rezultat baktericidnog djelovanja amoksicilina na bakteriju koja

uzrokuje Lymeovu bolest (spiroheta *Borrelia burgdorferi*). Pacijente bi trebalo uvjeriti da je to uobičajena i uglavnom samo-limitirajuća posljedica antibiotskog liječenja Lymeove bolesti.

#### Prekomjerni porast neosjetljivih mikroorganizama

Produžena primjena amoksicilina može povremeno rezultirati prekomjernim porastom neosjetljivih mikroorganizama.

Kolitis povezan s antibiotikom prijavljen je uz primjenu gotovo svih antibakterijskih lijekova, a s obzirom na težinu simptoma može varirati od blagog do životno-ugrožavajućeg (vidjeti dio 4.8.). Zato ga je važno razmotriti pri određivanju dijagnoze u pacijenata s dijarejom koja se javila u toku ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ako se pojavi kolitis povezan s antibiotikom, primjenu amoksicilina bi trebalo odmah prekinuti, te konsultirati ljekara koji će uključiti odgovarajuću terapiju. Antiperistaltički lijekovi su kontraindicirani u ovoj situaciji.

#### Produžena terapija

Tokom produženog liječenja, savjetuje se periodično kontroliranje funkcije organskih sistema, uključujući i funkciju bubrega, jetre i hematopoetskog sistema. Prijavljeni su povišeni jetreni enzimi i promjene u broju krvnih ćelija (vidjeti dio 4.8.).

#### Antikoagulansi

Produženje protrombinskog vremena rijetko je prijavljeno u pacijenata koji su primjenjivali amoksicilin. Trebalo bi poduzeti prikladno praćenje pacijenta, kada se antikoagulansi propisuju istovremeno. Mogu biti potrebne prilagodbe doze oralnih antikoagulanasa, s ciljem održanja željenog nivoa antikoagulantnog učinka (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

#### Kristalurija

U pacijenata sa smanjenim izlučivanjem urina, veoma rijetko je uočena kristalurija, uglavnom uz parenteralnu primjenu lijeka. Tokom primjene visokih doza amoksicilina, savjetuje se održavati adekvatan unos tečnosti i izlučivanje urina, kako bi se smanjila mogućnost nastanka amoksicilinom uzrokovane kristalurije. U pacijenata s kateterom u mokraćnom mjehuru, prohodnost katetera trebala bi se redovito provjeravati (vidjeti dijelove 4.8. i 4.9.).

#### Interferencija s dijagnostičkim testovima

Povišeni nivoi amoksicilina u serumu i urinu, po svoj prilici utiču na određene laboratorijske testove. Zbog visokih koncentracija amoksicilina u urinu, uobičajena su lažno pozitivna očitavanja uz primjenu hemijskih metoda testiranja.

Tokom liječenja s amoksicilinom, pri testiranju na prisustvo glukoze u urinu, trebaju se koristiti enzimске metode s glukoza-oksidadom.

Prisustvo amoksicilina može dati krive rezultate analiza za estriol u trudnica.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Probenecid

Istovremena primjena probenecida i amoksicilina se ne preporučuje. Probenecid umanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istovremena primjena probenecida može rezultirati s povišenim i produženim nivoima amoksicilina u krvi.

#### Alopurinol

Istovremena primjena alopurinola tokom liječenja amoksicilinom može povećati vjerovatnoću alergijskih kožnih reakcija.

#### Tetraciklini

Tetraciklini i drugi bakteriostatski lijekovi mogu interferirati s baktericidnim efektima amoksicilina.

#### Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici široko su primjenjivani u praksi, bez izvještaja o interakcijama. Međutim, u literaturi postoje opisani slučajevi povećanog internacionalnog normaliziranog omjera (eng. *International Normalised Ratio - INR*) u pacijenata koji su bili na terapiji održavanja s acenokumarolom ili s varfarinom, a propisana im je kura liječenja amoksicilinom. Ako se zahtijeva istovremeno liječenje, prilikom dodavanja ili prekida primjene amoksicilina, trebalo bi pažljivo pratiti protrombinsko vrijeme ili INR. Osim toga, mogu biti potrebna podešavanja doze oralnih antikoagulanasa (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

#### Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti ekskreciju metotreksata, uzrokujući potencijalno povećanje toksičnosti.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Animalne studije ne indiciraju direktne ili indirektne štetne efekte amoksicilina koji se odnose na reproduktivnu toksičnost. Limitirani podaci o primjeni amoksicilina tokom trudnoće u ljudi, ne upućuju na povećan rizik od kongenitalnih malformacija. Amoksicilin se može primijeniti u toku trudnoće kada moguće dobiti prevladavaju potencijalne rizike povezane s terapijom.

#### Dojenje

Amoksicilin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama, s mogućim rizikom od senzitivacije. Posljedično, dijareja i gljivična infekcija mukoznih membrana mogu se javiti u dojenčeta, zbog čega može biti potrebno prekinuti dojenje. Amoksicilin bi trebalo primijeniti tokom perioda dojenja jedino nakon pažljive procjene omjera rizika i dobiti liječenja od strane nadležnog ljekara.

#### Plodnost

Nema podataka o učincima amoksicilina na plodnost u ljudi. Reproductive studije na životinjama nisu pokazale nikakve efekte na plodnost.

### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja učinaka lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Međutim, mogu se javiti neželjeni efekti (npr. alergijske reakcije, omaglica, konvulzije), koji mogu imati uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama (vidjeti dio 4.8.).

### **4.8. Neželjena djelovanja**

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su proljev, mučnina i kožni osip.

Neželjene reakcije amoksicilina proizlaze iz kliničkih studija i post-marketinškog praćenja lijeka, a prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema, na način kako je navedeno ispod.

Pri klasifikaciji učestalosti javljanja neželjenih djelovanja lijeka korištene su sljedeće terminologije:  
veoma često ( $\geq 1/10$ ),  
često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),  
manje često ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),  
rijetko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ),  
veoma rijetko ( $< 1/10.000$ ),  
nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Veoma rijetko	Mukokutana kandidijaza
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	

Veoma rijetko	Reverzibilna leukopenija (uključujući i tešku neutropeniju ili agranulocitozu), reverzibilna trombocitopenija i hemolitička anemija.  Produženje vremena krvarenja i protrombinskog vremena (vidjeti dio 4.4.).
<b>Poremećaji imunološkog sistema</b>	
Veoma rijetko	Teške alergijske reakcije uključujući i angioneurotski edem, anafilaksu, serumsku bolest i hipersenzitivni vaskulitis (vidjeti dio 4.4.).
Nepoznato	Jarisch-Herxheimerova reakcija (vidjeti dio 4.4.).
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Veoma rijetko	Hiperkinezija, omaglica, aseptični meningitis i konvulzije (vidjeti dio 4.4.).
<b>Kardiološki poremećaji</b>	
Veoma rijetko	Kounisov sindrom (vidjeti dio 4.4.).
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
<i>Podaci iz kliničkih studija</i>	
*Često	Proljev i mučnina
*Manje često	Povraćanje
<i>Post-marketinški podaci</i>	
Veoma rijetko	Kolitis povezan s antibiotikom (uključujući i pseudomembranozni i hemoragijski kolitis) (vidjeti dio 4.4.).  Crn dlakav jezik.
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Veoma rijetko	Hepatitis i holestatska žutica. Umjereno povećanje vrijednosti AST i/ili ALT
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
<i>Podaci iz kliničkih studija</i>	
*Često	Kožni osip
*Manje često	Urtikarija i pruritus
<i>Post-marketinški podaci</i>	
Veoma rijetko	Kožne reakcije kao što su: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozni i ekfolijativni dermatitis, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP) (vidjeti dio 4.4.) i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS).
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>	
Veoma rijetko	Intersticijalni nefritis

	Kristalurija (vidjeti dijelove 4.4. i 4.9.).
*Incidenca ovih neželjenih događaja proizlazi iz kliničkih studija, kojima je bilo obuhvaćeno ukupno oko 6.000 odraslih i pedijatrijskih pacijenata koji su primjenjivali amoksicilin.	

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka, doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi i znaci predoziranja

Mogu se javiti gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja i proljeva, kao i poremećaj balansa tečnosti i elektrolita. Uočena je i amoksicilinom uzrokovana kristalurija, koja je u nekim slučajevima dovela do zatajenja bubrega. Konvulzije se mogu javiti u pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega ili u pacijenata koji primaju visoke doze lijeka (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

##### Tretman intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi mogu se tretirati simptomatski, vodeći računa o balansu vode/elektrolita.

Amoksicilin se hemodijalizom može ukloniti iz cirkulacije.

### **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

#### **5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: penicilini širokog spektra. ATC kod: J01CA04.

##### Mehanizam djelovanja

Amoksicilin je polusintetski penicilin (beta-laktamski antibiotik), koji inhibira jedan ili više enzima (obično se to odnosi na penicilin-vezujuće proteine) u biosintetskom putu bakterijskog peptidoglikana, koji je integralna strukturalna komponenta zida bakterijske ćelije. Inhibicija sinteze peptidoglikana vodi slabljenju ćelijskog zida, što obično rezultira razgradnjom i smrću bakterijske ćelije.

Amoksicilin je osjetljiv na razgradnju djelovanjem beta-laktamaza koje produciraju rezistentne bakterije. Stoga spektar aktivnosti amoksicilina sam po sebi ne uključuje mikroorganizme koji proizvode te enzime.

##### Farmakokinetičko/farmakodinamički odnos

Vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije (T>MIK), smatra se glavnim determinirajućim faktorom efikasnosti amoksicilina.

##### Mehanizam rezistencije

Glavni mehanizmi rezistencije na amoksicilin su:

- Inaktivacija putem bakterijskih laktamaza;



- Alternacija penicilin-vezujućih proteina, čime se smanjuje afinitet antibakterijskog lijeka za ciljno mjesto.

Nepropusnost (nepermeabilnost) bakterija ili mehanizmi efluksne pumpe mogu uzrokovati ili doprinijeti bakterijskoj rezistenciji, posebno kod Gram-negativnih bakterija.

### Prijelomne tačke

Prijelomne tačke minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za amoksisilin, određene su od strane Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antibiotike (*engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) verzija 11,0.

<i>Mikroorganizam</i>	Prijelomne tačke osjetljivosti (µg/ml)	
	Osjetljiv	Rezistentan
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,001	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Napomena <sup>2</sup>	Napomena <sup>2</sup>
<i>Staphylococcus spp.</i>	Napomena <sup>3,4,5</sup>	Napomena <sup>3,4,5</sup>
<i>Enterococcus spp.</i> <sup>6</sup>	≤ 4 <sup>7</sup>	> 8 <sup>7</sup>
Streptococcus grupe A,B,C,G (druge indikacije osim meningitisa)	Napomena <sup>8</sup>	Napomena <sup>8</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>9</sup>	≤ 0,5	> 1
Enterobacterales <sup>10</sup>	≤ 8	> 8
Gram-negativni anaerobi <sup>11</sup>	≤ 0,5	> 2
Gram-pozitivni anaerobi <sup>11</sup> (izuzev <i>Clostridioides difficile</i> )	≤ 4	> 8
Prijelomne tačke koje nisu povezane s vrstom	≤ 2	> 8
<i>Streptococcus (viridans</i> grupa)	≤ 0,5	> 2
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 1	> 1
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 0,125	> 0,125
<i>Neisseria meningitidis</i> (druge indikacije osim meningitisa)	≤ 0,125	> 1

<sup>1</sup> Beta-laktamaza pozitivni izolati mogu biti prijavljeni kao rezistentni na ampicilin, amoksisilin i piperacilin bez inhibitora. Testovi bazirani na hromogenim cefalosporinima mogu biti korišteni za detekciju beta-laktamaze.

<sup>2</sup> Većina sojeva *M. catarrhalis* proizvodi beta-laktamazu, iako je proizvodnja beta-laktamaze spora i može dati slabe rezultate sa *in vitro* testovima. Sojevi koji proizvode beta-laktamazu bi trebali biti prijavljeni kao rezistentni na peniciline i aminopeniciline bez inhibitora.

<sup>3</sup> Većina sojeva *S. aureus* proizvodi penicilinazu i neki sojevi su rezistentni na meticilin. Bilo koji mehanizam čini ih rezistentnim na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksisilin, piperacilin i tikarcilin. Izolati za koje se testiranjem utvrdi da su osjetljivi na benzilpenicilin i cefoksitin mogu se prijaviti kao osjetljivi na sve peniciline. Izolati za koje se testiranjem utvrdi da su rezistentni na benzilpenicilin, ali osjetljivi na cefoksitin, osjetljivi su na kombinacije β-laktamskog antibiotika i inhibitora β-laktamaze, izoksazolpeniciline (oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin i flukloksacilin) i nafcilin. Za lijekove koji se primjenjuju oralno, treba paziti da se dostigne dovoljna izloženost na mjestu infekcije. Izolati za koje se testiranjem utvrdi da su rezistentni na cefoksitin, rezistentni su na sve peniciline.

<sup>4</sup> Većina koagulaza-negativnih stafilokoka proizvode penicilinazu i neki su rezistentni na meticilin. Bilo koji mehanizam čini ih rezistentnim na benzilpenicilin, fenoksimetilpenicilin, ampicilin, amoksisilin, piperacilin i tikarcilin. Nijedna trenutno dostupna metoda ne može pouzdano detektovati proizvodnju penicilinaze u koagulaza-negativnih stafilokoka, ali rezistencija na meticilin se može detektovati sa cefoksitinom, kako je već opisano.

<sup>5</sup> *S. saprophyticus* osjetljivi na ampicilin su *mecA* - negativni i osjetljivi na ampicilin, amoksisilin i piperacilin (bez ili sa inhibitorom beta-laktamaze).

<sup>6</sup> Prijelomne tačke za aminopenicilin kod enterokoka temelje se na intravenskoj primjeni. Za oralnu primjenu, prijelomne tačke su relevantne samo za infekcije urinarnog trakta.

<sup>7</sup> Osjetljivost na ampicilin, amoksisilin i piperacilin (sa ili bez inhibitora beta-laktamaze) može se zaključiti na osnovu osjetljivosti na ampicilin. Rezistencija na ampicilin nije uobičajena kod *E. faecalis* (potvrditi pomoću MIK), ali je česta kod *E. faecium*.

<sup>8</sup> Osjetljivost streptokoka grupa A, B, C i G na peniciline se zaključuje na osnovu osjetljivosti na benzilpenicilin (druge indikacije osim meningitisa) s izuzetkom fenoksimetilpenicilina i izoksazol penicilina za streptokoke grupe B.

<sup>9</sup> Kako bi se isključili mehanizmi beta-laktamske rezistencije potrebno je koristiti test probirnom pločom s 1 µg oksacilina ili se određuje MIK benzilpenicilina. Kada je rezultat testa negativan (zona inhibicije oksacilina ≥20 mm ili MIK za benzilpenicilin ≤0,06 mg/l), svi beta-laktamski lijekovi, za koje su kliničke prijelomne tačke dostupne, mogu se prijaviti da su osjetljivi, bez daljnjeg testiranja, osim cefaklora, za koji, ako se prijavljuje osjetljivost, prijavljuje se kao „osjetljiv, uz povećanu izloženost“ (I). Kada je rezultat testa pozitivan (zona inhibicije oksacilina <20 mm, ili MIK za benzilpenicilin >0,06 mg/l), potrebno se referirati na važeću tabelu prijelomnih tački ustanovljenih od strane EUCAST-a.

<sup>10</sup> Prijelomne tačke za aminopenicilin kod Enterobacterales temelje se na intravenskoj primjeni. Za oralnu primjenu prijelomne tačke su relevantne samo za infekcije urinarnog trakta. Prijelomne tačke za druge infekcije se još uvijek procjenjuju.

<sup>11</sup> Osjetljivost na ampicilin, amoksisilin, piperacilin i tikarcilin se može zaključiti na osnovu osjetljivosti na benzilpenicilin.

Prevalencija rezistencije može varirati geografski i vremenski za odabrane vrste, te je poželjno imati lokalnu informaciju o rezistenciji, osobito kada se radi o liječenju teških infekcija. Po potrebi se može potražiti i savjet stručnjaka, onda kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitna primjena lijeka u najmanje nekoliko tipova infekcija.

<b><i>In-vitro</i> osjetljivost mikroorganizama na amoksisilin</b>
<b>Obično osjetljive vrste</b>
Gram-pozitivni aerobi:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Streptococcus</i> beta-hemolitički (grupe A, B, C i G)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Vrste za koje bi stečena rezistencija mogla predstavljati problem</b>
Gram-negativni aerobi:
<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>Gram-pozitivni aerobi:</u>
<i>Staphylococcus</i> (koagulaza-negativni)
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>£</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus</i> (viridans grupa)
<u>Gram-pozitivni anaerobi:</u>
<i>Clostridium spp.</i>
<u>Gram-negativni anaerobi:</u>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<u>Ostali:</u>
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<b>Prirođeno rezistentni mikroorganizmi<sup>†</sup></b>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u>
<i>Enterococcus faecium</i> <sup>†</sup>
<u>Gram-negativni aerobi:</u>
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas spp.</i>
<u>Gram-negativni anaerobi:</u>
<i>Bacteroides spp.</i> (mnogi sojevi <i>Bacteroides fragilis</i> su rezistentni).
<u>Ostali:</u>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>
<sup>†</sup> Prirodno intermedijarna osjetljivost, u odsustvu stečenog mehanizma rezistencije. <sup>£</sup> Gotovo svi <i>S. aureus</i> su rezistentni na amoksicilin uslijed proizvodnje penicilinaze. Pored toga, svi sojevi rezistentni na meticilin, rezistentni su i na amoksicilin.

## 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

### Apsorpcija

Amoksicilin se u cjelosti razgrađuje u vodenoj otopini, pri fiziološkom pH. Nakon oralne primjene se brzo i dobro apsorbira, te ostvaruje biodostupnost od aproksimativno 70%. Vrijeme za postizanje vršne plazmatske koncentracije ( $T_{max}$ ), iznosi otprilike jedan sat.

Farmakokinetički rezultati studije, u kojoj je amoksicilin primjenjivan u dozi od 250 mg tri puta na dan (na prazan stomak), grupama zdravih dobrovoljaca, predstavljeni su u tabeli ispod.

$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max}$ * (h)	AUC <sub>(0-24h)</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	$T_{1/2}$ (h)
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1,0-2,0)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
*Srednji (raspon)			

U rasponu od 250 to 3000 mg biodostupnost je linearna u proporciji s dozom (izmjerena kao  $C_{max}$  i AUC). Istovremeno uzimanje hrane ne utiče na apsorpciju.

Hemodijaliza se može koristiti za eliminaciju amoksicilina.

#### Distribucija

Oko 18% od ukupnog amoksicilina u plazmi vezano je za proteine, a prividni volumen distribucije lijeka iznosi oko 0,3 do 0,4 l/kg.

Nakon intravenske primjene, amoksicilin je pronađen u žučnoj kesici, abdominalnom tkivu, koži, masnom tkivu, mišićnim tkivima, sinovijalnoj i peritonealnoj tečnosti, te u žuči i gnoju. Amoksicilin se ne distribuira adekvatno u cerebrospinalnu tečnost.

Temeljem rezultata animalnih studija, zaključuje se da nema dokaza o značajnoj retenciji u tkivima materija porijeklom od lijeka. Amoksicilin se, poput većine penicilina, može pronaći u majčinom mlijeku (vidjeti dio 4.6.)

Pokazalo se da amoksicilin prolazi placentalnu barijeru (vidjeti dio 4.6.)

#### Biotransformacija

Amoksicilin se djelomično izlučuje urinom, u obliku neaktivne peniciloične kiseline, u količinama ekvivalentnim do 10-25% od inicijalne doze.

#### Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksicilina odvija se preko bubrega.

U zdravih osoba, amoksicilin ima srednji poluživot eliminacije od otprilike jedan sat, a srednji ukupni klirens od otprilike 25 l/h. Aproksimativno 60 do 70% amoksicilina se izluči urinom u nepromijenjenom obliku, tokom prvih šest sati nakon primjene pojedinačne doze od 250 mg ili 500 mg amoksicilina. Različitim studijama ustanovljeno je da urinarna ekskrecija amoksicilina iznosi 50-85%, tokom perioda od 24 sata.

Istovremena primjena probenecida odgađa ekskreciju amoksicilina (vidjeti dio 4.5.).

#### Dob

Poluživot eliminacije amoksicilina je sličan za djecu u dobi od 3 mjeseca do 2 godine i za stariju djecu i odrasle. U veoma male djece (uključujući i prijevremeno rođenu djecu), u toku prve sedmice života interval primjene lijeka ne bi trebao biti veći od dva puta na dan, zbog nezrelosti renalnog puta

eliminacije. S obzirom da su stariji pacijenti skloniji pojavi smanjene funkcije bubrega, treba pažljivo odabrati dozu, a može biti od koristi i praćenje funkcije bubrega.

### Spol

Nakon oralne primjene amoksicilina u zdravih muških i ženskih osoba, pokazalo se da spol nema značajan uticaj na farmakokinetiku amoksicilina.

### Bubrežno oštećenje

Ukupni serumski klirens amoksicilina opada proporcionalno s opadanjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

### Jetreno oštećenje

Doziranje u pacijenata s jetrenim oštećenjem treba provesti oprezno, a funkciju jetre kontrolirati u redovitim intervalima.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci nisu otkrili poseban rizik za ljude, temeljem studija sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, te toksičnosti u odnosu na reprodukciju i razvoj.

Nisu provedene studije kancerogenosti s amoksicilinom.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

- Mikrokristalna celuloza
- Magnezij stearat (E572)
- Tvrda želatinska kapsula

Sastav tvrde želatinske kapsule

- Željezo oksid žuti (E172)
- Titan dioksid (E171)
- Želatina

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok trajanja**

24 mjeseca.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Termoformirajući blister od PVC/PVdC folije, bez boje i aluminijske folije, sa sadržajem 8 kapsula (2 blistera u kutiji).

### **6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

**7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE  
ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-828/23 od 08.05.2024. godine

**8. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

08.05.2024.