

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ALMACIN  
500 mg  
kapsule, tvrde  
*amoksicilin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 500 mg amoksicilina (588,2 mg u obliku amoksicilin-trihidrata).

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem: laktoza, azo boje: karmozin E122 i Ponceau E124.

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tvrde želatinske kapsule mat roze-mat tamnocrvene boje, ispunjene bijelim ili skoro bijelim praškom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek Almacin se primjenjuje za liječenje sljedećih infekcija kod odraslih i djece (pogledati dijelove 4.2, 4.4 i 5.1):

- akutni bakterijski sinusitis,
- akutni otitis media,
- akutni streptokokni tonzilitis i faringitis,
- akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa,
- stečena pneumonija,
- akutni cistitis,
- asimptomatska bakterijurija u trudnoći,
- akutni pijelonefritis,
- tifoidna ili paratifoidna groznica,
- dentalne apscese sa pratećim celulitisom,
- protetske infekcije zglobova
- eradicacija *Helicobacter pylori*
- Lajmska bolest.

Lijek Almacin se može koristiti za profilaksu endokarditisa.

Potrebno je razmotriti zvanični vodič (npr. nacionalni zahtjevi) pravilne upotrebe antibakterijskih lijekova.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Pri određivanju doze lijeka Almacin za liječenje pojedinačnih infekcije treba uzeti u obzir:

- očekivane uzročnike i njihovu moguću osjetljivost na antibakterijske lijekove (pogledati dio 4.4),

- ozbiljnost i mjesto infekcije,
- dob, težinu i bubrežnu funkciju pacijenta; kao što je prikazano u nastavku.

Trajanje terapije treba odrediti prema vrsti infekcije i odgovoru pacijenta, i generalno treba da bude što je moguće kraće. Neke infekcije zahtijevaju duže vrijeme liječenja (pogledati dio 4.4 u vezi sa produženom terapijom).

#### Odrasli i djeca koja imaju više od 40 kg

Indikacije*	Doze*
akutni bakterijski sinusitis	od 250 mg do 500 mg svakih osam sati ili od 750 mg do 1 g svakih 12 sati
asimptomatska bakterijuriya u trudnoći	
akutni pijelonefritis	
dentalni apscesi sa pratećim celulitisom	Za teške infekcije od 750 mg do 1 g svakih osam sati
akutni cistitis	
	akutni cistitis se može tretirati sa 3 g dva puta dnevno za jedan dan
akutni otitis media	od 500 mg svakih osam sati, od 750 mg do 1 g svakih 12 sati
akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	
akutna ekzacerbacija hroničnog bronhitisa,	
	Za teške infekcije od 750 mg do 1 g svakih osam sati tokom 10 dana
stečena pneumonija	od 500 mg do 1 g svakih osam sati
tifoidna ili paratifoidna groznica	od 500 mg do 2 g svakih osam sati
protetske infekcije zglobova	od 500 mg do 1 g svakih osam sati
profilaksa endokarditisa	2 g oralno, jedna doza 30 do 60 minuta prije procedure
eradikacija <i>Helicobacter pylori</i>	od 750 mg do 1 g dva puta dnevno u kombinaciji sa inhibitorom protonske pumpe (npr. omeprazol, lansoprazol) i drugi antibiotik (npr. klaritromicin, metronidazol) tokom sedam dana
Lajmska bolest (pogledati dio 4.4)	Rana faza: od 500 mg do 1 g svakih osam sati do maksimuma od 4 g/dan u podijeljenim dozama tokom 14 dana (od deset dana do 21 dan)  Kasna faza (sistemska manifestacija): od 500 mg do 2 g svakih osam sati do maksimuma od 6 g/dan u podijeljenim dozama tokom deset do 30 dana

\* Treba uzeti u obzir zvanične smjernice za liječenje svake indikacije

#### Djeca tjelesne težine <40 kg

Djeca mogu biti tretirana sa Almacin kapsulama ili praškom za oralnu suspenziju.

Almacin prašak za oralnu suspenziju preporučuje se kod djece mlađe od šest mjeseci.

Djeci tjelesne težine od 40 kg ili više trebalo bi prepisati doze za odrasle.

#### Preporučene doze:

Indikacije*	Doze*
akutni bakterijski sinusitis	od 20 mg/kg/dan do 90 mg/kg/dan u podijeljenim dozama*
akutni otitis media	
stečena pneumonija	
akutni cistitis	
akutni pijelonefritis	

dentalni apscesi sa pratećim celulitisom	
akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	od 40 mg/kg/dan do 90 mg/kg/dan u podijeljenim dozama*
tifoidna ili paratifoidna groznica	100 mg/kg/dan u tri podijeljene doze
profilaksa endokarditisa	50 mg/kg oralno, jedinačna doza 30 do 60 minuta prije procedure
Lajmska bolest (pogledati dio 4.4)	Rana faza: od 25 mg/kg/dan do 50 mg/kg/dan u tri podijeljene doze tokom deset dana do 21 dan  Kasna faza (sistemska manifestacija): 100 mg/kg/dan u tri podijeljene doze tokom deset do 30 dana
+ Treba uzeti u obzir zvanične smjernice za liječenje svake indikacije.	
* Režim doziranja dva puta dnevno treba uzeti u obzir samo kada je doza u gornjem rasponu.	

#### Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze.

#### Oštećenje funkcije bubrega

GFR (ml/min)	Odrasli i djeca koja imaju više od 40 kg	Djeca težine < 40 kg #
više od 30	nije potrebno podešavanje doze	nije potrebno podešavanje doze
10 do 30	maksimum 500 mg dva puta dnevno	15 mg/kg primijenjen dva puta dnevno (maksimum 500 mg dva puta dnevno)
manje od 10	maksimum 500 mg/dan	15 mg/kg primijenjen kao jedinačna dnevna doza (maksimum 500 mg)
# u većini slučajeva, daje se prednost parenteralnoj terapiji.		

#### Pacijenti na hemodijalizi

Amoksicilin se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom.

	Hemodijaliza
Odrasli i djeca koja imaju više od 40 kg	500 mg na 24 sata  Prije hemodijalize treba primijeniti jednu dodatnu dozu od 500 mg. Da bi se održale koncentracije lijeka u cirkulaciji, treba primijeniti još jednu dozu od 500 mg nakon hemodijalize.
Djeca koja imaju manje od 40 kg	15 mg/kg/dan primijenjen kao jedinačna dnevna doza (maksimum 500 mg).  Prije hemodijalize treba primijeniti jednu dodatnu dozu od 15 mg/kg. Da bi se održale koncentracije lijeka u cirkulaciji, treba primijeniti još jednu dozu od 15 mg/kg nakon hemodijalize.

#### Pacijenti na peritonealnoj dijalizi

Amoksicilin maksimum 500 mg/dan.

#### Oštećenje funkcije jetre

Dozirati oprezno i pratiti jetrene funkcije u redovnim intervalima (pogledati dijelove 4.4. i 4.8).

#### Način primjene

Lijek Almacin je namjenjen za oralnu upotrebu.

Kapsula se ne smije otvarati. Treba progutati cijelu kapsulu sa vodom.

Hrana ne utiče apsorpciju lijeka Almacin.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na amoksicilin, na bilo koji penicilin ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1.

Teška reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaksa) uzrokovana primjenom beta-laktamskih antibiotika (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

##### Reakcije preosjetljivosti

Prije početka terapije amoksicilinom potrebno je pažljivo provjeriti prethodne reakcije preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge beta-laktamske lijekove (pogledati dijelove 4.3 i 4.8).

Ozbiljne i ponekad fatalne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne i ozbiljne kožne neželjene reakcije) zabilježene su kod pacijenata koji su liječeni penicilinom. Reakcije preosjetljivosti mogu progredirati i do Kounisova sindroma, ozbiljne alergijske reakcije koja može dovesti do infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8). Te reakcije se češće javljaju kod pacijenata sa poznatom preosjetljivošću na peniciline i kod atopičara.

Ako dođe do alergijske reakcije, liječenje amoksicilinom se mora prekinuti i potrebno je odabrati odgovarajuće alternativno liječenje.

Prijavljeni su slučajevi sindroma enterokolitisa izazvanog lijekom (engl. drug-induced enterocolitis syndrome, DIES), prvenstveno kod djece liječene amoksicilinom (vidjeti dio 4.8). DIES je alergijska reakcija čiji je glavni simptom dugotrajno povraćanje (1-4 sata nakon uzimanja lijeka) uz izostanak alergijskih kožnih ili respiratornih simptoma. Dodatni simptomi mogu uključivati bol u abdomenu, proliv, hipotenziju ili leukocitozu praćenu neutrofilijom. Zabilježeni su teški slučajevi, uključujući progresiju do šoka.

##### Neosjetljivi mikroorganizmi

Amoksicilin nije pogodan za liječenje nekih vrsta infekcija, osim ako izazivač nije već dokumentovan i zna se da je osjetljiv ili postoji velika vjerovatnoća da je izazivač pogodan za liječenje amoksicilinom (pogledati dio 5.1). Ovo se posebno odnosi pri razmatranju liječenja pacijenata sa infekcijama urinarnog trakta i teških infekcija uva, grla i nosa.

##### Konvulzije

Konvulzije se mogu javiti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod onih koji primaju visoke doze ili kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima (npr. konvulzije u anamnezi, tretirana epilepsija ili poremećaji moždanih ovojnica (pogledati dio 4.8).

##### Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, dozu treba prilagoditi prema stepenu oštećenja (pogledati dio 4.2).

##### Kožne reakcije

Generalizirani eritem praćen groznicom i pojavom pustula, koji se pojavi na početku liječenja, može biti simptom akutnog generalizovanog pustuloznog egzantema (AEGP, pogledati dio 4.8). Ova reakcija zahtjeva prekid terapije amoksicilinom, a svaka sljedeća primjena amoksicilina je kontraindikovana.

Amoksicilin treba izbjegavati ako se sumnja na infektivnu mononukleozu zbog pojave morbiliformnog osipa koji je povezan sa ovim stanjem i istovremene upotrebe amoksicilina.

##### Jariš-Herkshajmova reakcija

Jariš–Herkshajmova reakcija je zabilježena nakon liječenja Lajmske bolesti amoksicilinom (pogledati dio 4.8). To rezultira direktno iz baktericidne aktivnosti amoksicilina na uzročne bakterije Lajmske bolesti, spirohete *Borrelia burgdorferi*. Pacijente treba uvjeriti da je to česta i obično samo-ograničavajuća posljedica terapije Lajmske bolesti antibioticima.

#### Prekomjerni rast neosjetljivih mikroorganizama

Dugotrajna upotreba povremeno može dovesti do razmnožavanja neosjetljivih organizama. Kolitis povezan za upotrebom antibiotika zabilježen je sa gotovo svim antibioticima, a može biti blagog intenziteta do onog opasnog po život (pogledati dio 4.8). Zbog toga je važno razmotriti ovu dijagnozu kod pacijenata koji imaju dijareju za vrijeme ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Ukoliko se antibiotikom uzrokovani kolitis pojavi, treba prekinuti primjenu lijeka odmah, konsultovati ljekara i započeti odgovarajuće liječenje. Antiperistaltici su kontraindikovani u ovoj situaciji.

#### Produžena terapija

Tokom prolongiranog liječenja potrebni su periodični pregledi bubrežne, jetrene i hematopoetske funkcije. Prijavljene su povišene vrijednosti jetrenih enzima i promjene u krvnoj slici (pogledati dio 4.8).

#### Antikoagulansi

Produženo protrombinsko vrijeme je zabilježeno u rijetkim slučajevima kod pacijenata koji su primali amoksicilin. Odgovarajuće praćenje treba preduzeti kada se istovremeno uzimaju i antikoagulansi. Prilagođavanje doze oralnih antikoagulanasa može biti potrebno za održavanje željenog nivoa antikoagulantne terapije (pogledati dio 4.5. i 4.8).

#### Kristalurija

Kod pacijenata sa smanjenim mokrenjem, kristalurija (uključujući akutno oštećenje bubrega), je bila zabilježena vrlo rijetko. Tokom primjene visokih doza amoksicilina, savjetuje se održavanje adekvatnog unosa tečnosti i mokrenja da bi se smanjila mogućnost pojave kristalurije. Kod pacijenata sa kateterom, potrebna je redovnu provjera katetera (pogledati dijelove 4.8 i 4.9).

#### Interferencija sa dijagnostičkim testovima

Povišene vrijednosti amoksicilina u serumu i urinu mogu uticati na određene laboratorijske testove. Zbog visoke koncentracije amoksicilina u urinu, lažno-pozitivni rezultati su česti kada se koriste hemijske metode ispitivanja.

Preporučuje se da, prilikom ispitivanja prisustva glukoze u urinu tokom liječenja amoksicilinom, treba koristiti enzimске metode glukoza oksidaze.

Prisustvo amoksicilina može iskriviti rezultate testa za estradiol kod trudnica.

#### Važne informacije o pomoćnim sastojcima lijeka

Almacin kapsule sadrže laktazu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Almacin kapsule sadrže azo boje: karmoizin (E122) i Ponceau (E124), koje mogu prouzrokovati alergijski tip reakcija.

## **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Probenecid

Istovremena primjena sa probenecidom se ne preporučuje. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istovremena primjena sa probenecidom može da rezultira sa povećanim i produženim serumskim koncentracijama amoksicilina.

#### Alopurinol

Istovremena primjena alopurinola tokom liječenja amoksicilinom može povećati vjerovatnost od alergijske reakcije na koži.

#### Tetraciklini

Tetraciklini i drugi bakteriostatski lijekovi mogu da interferiraju sa baktericidnim efektima amoksicilina.

### Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici se naširoko koriste u praksi, bez zabilježenih slučajeva interakcije. Međutim, u literaturi postoje rijetki slučajevi povećanja INR (međunarodni normalizirani odnos) kod pacijenata koji se održavaju na acenokumarolu ili varfarinu i kojima je isto tako propisan amoksicilin. Ako je istovremena primjena neophodna, protrombinsko vrijeme ili internacionalni normalizovani odnos treba pažljivo pratiti sa dodatkom ili ukidanja amoksicilina. Osim toga, može biti potrebno prilagođavanje doze oralnim antikoagulansima (pogledati dio 4.4. i 4.8).

### Metotreksat

Penicilin može smanjiti izlučivanje metotreksata i povećati njegovu toksičnost.

## **4.6 Trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na postojanje direktnog ili indirektnog štetnog uticaja u odnosu na reproduktivnu toksičnost. Ograničeni podaci o upotrebi amoksicilina u trudnoći kod ljudi ne ukazuju na povećan rizik od kongenitalnih malformacija. Amoksicilin se može koristiti u trudnoći, kada potencijalna korist od liječenja prevazilazi potencijalni rizik za plod.

### Dojenje

Amoksicilin se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama, uz mogući rizik od senzibilizacije. Osim toga, dijareja i gljivična infekcija sluzokože su moguće kod dojenčadi, tako da postoji mogućnost da se dojenje prekine. Amoxicillin treba koristiti za vrijeme dojenja samo nakon ljekarske procjene koristi u odnosu na rizik.

### Plodnost

Ne postoje podaci o efektima amoksicilina na plodnost kod ljudi. Reproductivna ispitivanja na životinjama nisu pokazala efekte na plodnost.

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

Ne postoje ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Međutim, moguća je pojava neželjenih dejstava (npr. alergijske reakcije, vrtoglavica, konvulzije), što može uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama (pogledati dio 4.8).

## **4.8 Neželjena dejstva**

Najčešće prijavljena neželjena dejstva lijeka su dijareja, mučnina i osip na koži.

Neželjena dejstva izvedena iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškim praćenja amoksicilina, prikazana prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema navedena su u nastavku teksta.

Učestalost neželjenih dejstava definisana je kao: vrlo često ( $\geq 10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1.000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10.000$  i  $< 1/1.000$ ), vrlo rijetko ( $> 1/10.000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

<u>Infekcije i infestacije</u>	
Vrlo rijetko:	mukokutana kandidijaza
<u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u>	
Vrlo rijetko:	reverzibilna leukopenija (uključujući tešku neutropeniju ili agranulocitozu), reverzibilna trombocitopenija i hemolitička anemija;  produženo vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme (pogledati dio 4.4)
<u>Poremećaji imunološkog sistema</u>	

Vrlo rijetko:	teška alergijska reakcija, uključujući angioneurotski edem, anafilaksa, serumska bolest i hipersenzitivni vaskulitis (pogledati dio 4.4)
Nepoznato:	Jariš–Herkshajmova reakcija (pogledati dio 4.4)
<u>Poremećaji nervnog sistema</u>	
Vrlo rijetko:	hiperkinezija, vrtoglavica i konvulzije (pogledati dio 4.4).
Nepoznato:	aseptični meningitis
<u>Srčani poremećaji</u>	
Nepoznato	Kounisov sindrom
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>	
<i>Podaci iz kliničkih ispitivanja</i>	
*Često:	dijareja i gađenje
* Povremeno:	povraćanje
<i>Postmarketinški podaci</i>	
Vrlo rijetko:	kolitis izazvanim antibiotikom (uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragični kolitis, pogledati dio 4.4), crni dlakavi jezik
Nepoznato	sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom
<u>Hepatobilijarni poremećaji</u>	
Vrlo rijetko:	hepatitis i holestatska žutica. Umjereno povećanje vrijednosti AST i/ili ALT
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>	
<i>Podaci iz kliničkih ispitivanja</i>	
* Često:	kožni osip
* Povremeno:	urtikarija i pruritus
<i>Postmarketinški podaci</i>	
Vrlo rijetko:	kožne reakcije kao što su multififormni eritem, Stivens-Džonsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozni ili ekfolijativni dermatitis, akutna generalizovana eksantematozna pustuloza (AGEP) i lijekovima izazvane reakcije sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), (pogledati dio 4.4)
Nepoznato	linearna IgA bolest
<u>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</u>	
Vrlo rijetko:	intersticijalni nefritis,
Nepoznato	kristalurija (uključujući akutno oštećenje bubrega) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9)
* Učestalost ovih neželjenih dejstava izvedena je iz kliničkih ispitivanja koja obuhvataju ukupno oko 6.000 odraslih i pedijatrijskih pacijenata koji su uzimali amoksicilin.	

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava 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 dejstva 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 Mladenovića 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

Gastrointestinalni simptomi (kao što su mučnina, povraćanje i dijareja) i poremećaj tečnosti i balans elektrolita mogu biti evidentni. Primijećeno je da je kristalurija izazvana amoksicilinom, u nekim slučajevima dovela do insuficijencije bubrega. Konvulzije se mogu javiti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod onih koji primaju visoke doze (pogledati dijelove 4.4 i 4.8).

Zabilježena je amoksicilinom izazvana kristalurija, koja u nekim slučajevima može dovesti do zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.4).

##### Liječenje intoksikacije

Gastrointestinalni simptomi mogu se tretirati simptomatski, sa naglaskom na ravnotežu voda - elektroliti. Amoksicilin se može ukloniti iz cirkulacije hemodijalizom.

### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

*Farmakoterapijska grupa:* penicilin širokog spektra  
*Oznaka Anatomske terapijske klasifikacije (ATC):* J01CA04

##### Mehanizam djelovanja

Amoksicilin je polusintetski penicilin (beta-laktamskih antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (često se nazivaju penicilin-vezujući proteini, PBP) u biosintetskom putu bakterijskog peptidoglikana, koja je sastavna strukturna komponenta bakterijskog ćelijskog zida. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do slabljenja zida ćelije, nakon čega slijedi raspad ćelije i njena smrt.

Amoksicilin je podložan degradaciji beta-laktamazama koje proizvode otporne bakterije i zbog toga spektar djelovanja samog amoksicilina ne uključuje organizme koje proizvode ove enzime.

##### Odnos farmakokinetika/farmakodinamika

Smatra se da je vrijeme iznad minimalne inhibitorne koncentracije ( $T > \text{MIK}$ ) glavna odrednica efikasnosti za amoksicilin.

##### Mehanizam rezistencije

Glavni mehanizmi rezistencije na amoksicilin su:

- inaktivacija bakterijskim beta-laktamazama,
- izmjena penicilin-vezujućih proteina (PBP), što smanjuje afinitet antibiotika za ciljno mjesto.

Nepropusnost bakterija ili mehanizam bakterijske efluksne pumpe može uzrokovati ili doprinijeti rezistenciji bakterija, posebno gram-negativnih bakterija.

##### Granične vrijednosti amoksicilina

Prema EUCAST-a (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (januar, 2016); granične vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija osjetljivosti amoksicilina su sljedeće:

Organizam	MIK granične vrijednosti (mg/l)	
	osjetljive $\leq$	rezistentne $>$
Enterobacteriaceae	8 <sup>1</sup>	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Napomena <sup>2</sup>	Napomena <sup>2</sup>
<i>Enterococcus</i> spp. <sup>3</sup>	4	8



Streptococcus grupe A, B, C i G	Napomena <sup>4</sup>	Napomena <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Napomena <sup>5</sup>	Napomena <sup>5</sup>
Viridans grupa streptokoka	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 <sup>6</sup>	2 <sup>6</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Napomena <sup>7</sup>	Napomena <sup>7</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Gram pozitivne anaerobe izuzev <i>Clostridium difficile</i> <sup>8</sup>	4	8
Gram negativne anaerobe <sup>8</sup>	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 <sup>9</sup>	0,125 <sup>9</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Vrijednosti nepovezane sa vrstom <sup>10</sup>	2	8

**Napomene:**

<sup>1</sup> Divlji tip Enterobacteriaceae su u kategoriji osjetljivih na aminopeniciline. Neke zemlje radije kategorizuju divlji tip izolata *E. coli* i *P. mirabilis* kao srednji. Kada je to slučaj, potrebno je koristiti MIK granične vrijednosti  $S \leq 0,5$  mg/l.

<sup>2</sup> Većina stafilokoka proizvode penicilinazu, otpornu na amoksicilin. Meticilin rezistentni izolati su, uz nekoliko izuzetaka, otporni na sve beta-laktamske lijekove.

<sup>3</sup> Osjetljivost amoksicilina se može zaključiti iz ampicilina.

<sup>4</sup> Osjetljivost streptokoka grupa A, B, C i G na peniciline može se zaključiti iz osjetljivosti benzilpenicilina.

<sup>5</sup> Granične vrijednosti se odnose samo na izolate koji ne izazivaju meningitis. Za izolate kategorisane kao srednje na ampicilin, treba izbjegavati oralnu terapiju amoksicilinom. Osjetljivost se može zaključiti iz MIK ampicilina.

<sup>6</sup> Granične vrijednosti se odnose na intravensku primjenu. Beta-laktamaza pozitivne izolate treba prijaviti kao otporne.

<sup>7</sup> Proizvođače beta-laktamaze treba prijaviti kao rezistentne.

<sup>8</sup> Osjetljivost amoksicilina se može zaključiti iz benzilpenicilina.

<sup>9</sup> Granične vrijednosti izvedene su na osnovu epidemioloških smanjenih vrijednosti (ECOFFs), prema kojima se razlikuju izolati divljeg tipa od onih sa smanjenom osjetljivošću.

<sup>10</sup> Granične vrijednosti nepovezane sa vrstom baziraju se na dozi od najmanje 0,5 g puta tri ili četiri doze dnevno (od 1,5 g/dan do 2 g/dan).

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i sa vremenom za određene vrste i poželjne su lokalne informacije o rezistenciji, naročito kada se liječe teške infekcije. Prema potrebi, može se tražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka u barem nekim tipovima infekcija pod znakom pitanja.

Mikrobiološka osjetljivost

Osjetljivosti mikroorganizama na amoksicilin *in vitro*:

<b>Najčešće osjetljive vrste</b>
Gram-positivne aerobe:
<i>Enterococcus faecalis</i>
Beta-hemolitičke streptokoke (grupa A, B, C i G)
<i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Mikroorganizmi za koje stečena rezistencija može biti problem</b>
Gram-negativne aerobe:
<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>
Gram-pozitivne aerobe: Koagulaza negativne stafilokoke <i>Staphylococcus aureus</i> ‡ <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Viridans group streptococcus</i>
Gram-pozitivne anaerobe: <i>Clostridium</i> spp.
Gram-negativne anaerobe: <i>Fusobacterium</i> spp.
Ostale: <i>Borrelia burgdorferi</i>
<b>Inherentno rezistentni mikroorganizmi†</b>
Gram-pozitivne aerobe: <i>Enterococcus faecium</i> †
Gram-negativne aerobe: <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
Gram-negativne anaerobe: <i>Bacteroides</i> spp. (većina sojeva <i>Bacteroides fragilis</i> -a je rezistentna).
Ostale: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
† prirodno srednja osjetljivost u nedostatku stečenog mehanizma rezistencije. ‡ Gotovo svi sojevi <i>S. aureus</i> su otporni na amoksisilin zbog proizvodnje penicilinaze. Osim toga, svi meticilin-rezistentni sojevi su otporni na amoksisilin.

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

### Apsorpcija

Amoksisilin u potpunosti otapa u vodenom rastvoru sa fiziološkim pH. Brzo i dobro se resorbuje nakon oralnog unošenja. Nakon oralne primjene, bioraspoloživost amoksicilina je oko 70%. Maksimalne koncentracije u plazmi ( $T_{max}$ ) dostiže približno za jedan sat.

Farmakokinetički rezultati ispitivanja, u kojem je amoksisilin primjenjen u dozi od 250 mg tri puta dnevno u stanju gladovanja na grupi zdravih dobrovoljaca predstavljeni su u nastavku.

$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max}$ * (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 mg do 3000 mg bioraspoloživost je linearna u odnosu na doze (mjereno kao  $C_{max}$  i AUC). Apsorpcija ne utiče istovremeni unos hrane. Hrana ne utiče na apsorpciju amoksicilina.

### Raspodjela

Oko 18% ukupnog amoksicilina u plazmi je vezan za proteine i volumen distribucije je oko 0,3 l/kg do 0,4 l/kg. Nakon intravenske primjene, amoksisilin se može naći u žučnoj kesi, abdominalnom tkivu, koži, masnom tkivu, mišićima, sinovijalnoj i peritonealnoj tečnosti, žuči i gnoju. Distribucija u cerebrospinalnoj tečnosti je slaba (nedovoljna).

Iz ispitivanja na životinjama nema dokaza za značajno zadržavanje lijeka u tkivima.

Amoksicilin, kao i većina penicilina, može se otkriti u majčinom mlijeku (pogledati dio 4.6). Amoksicilin prolazi placentarnu barijeru (pogledati dio 4.6).

#### Biotransformacija

Amoksicilin se dijelom izlučuje u urinu kao neaktivna penicilinična kiselina u količinama ekvivalentnim 10% do 25% od početne doze.

#### Izlučivanje

Glavni put eliminacije amoksicilina je preko bubrega.

Amoksicilin ima srednji poluživot eliminacije od oko jedan sat i srednji ukupni klirens od oko 25 l/ sat kod zdravih ispitanika. Oko 60% do 70% amoksicilina izlučuje se nepromijenjen u urinu tokom prvih šest sati nakon primjene jedne 250 mg ili 500 mg doze amoksicilina. Razna ispitivanja su pokazala da izlučivanje urinom za amoksicilin može biti 50% do 85% za period od preko 24 sata.

Istovremena primjena probenecida odgađa izlučivanje amoksicilina (pogledati dio 4.5).

#### Uzrast

Poluživot eliminacije amoksicilina sličan je kod djece uzrasta od oko tri mjeseca do dvije godine i starije djece i odraslih. Za vrlo malu djecu (uključujući prijevremeno rođene) u prvoj sedmici života učestalost primjene ne bi trebalo da bude veća od dva puta dnevno zbog nezrelosti bubrežnog puta eliminacije.

Iz razloga što stariji pacijenti češće imaju smanjenu bubrežnu funkciju, treba voditi računa u odabiru doze, a može biti korisno i praćenje bubrežne funkcije.

#### Pol

Nakon oralne primjene amoksicilina kod zdravih muškaraca i žena, pol nema značajan uticaj na farmakokinetiku amoksicilina.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Ukupan klirens amoksicilina smanjuje se proporcionalno sa smanjenjem funkcije bubrega (pogledati dijelove 4.2. i 4.4).

#### Oštećenje funkcije jetre

Pacijentima sa oštećenjem funkcije jetre lijek treba dozirati s oprezom i funkciju jetre treba redovno pratiti.

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

Neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti. Ispitivanja kancerogenosti nisu sprovedene sa amoksicilinom.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

Laktoza, monohidrat;

Magnezijum-stearat;

Skrob, kukuruzni;

*Sastav želatinske kapsule:*

- Želatin
- Natrijum-laurilsulfat
- Boja karmoizin (E122)
- Boja kinolin-žuta (E104)
- Boja Ponceau (E124)
- Titan-dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok trajanja**

Tri (3) godine.

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

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C.

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

Unutrašnje pakovanje: Al/PVC blister koji sadrži 8 kapsula, tvdrih.

Spoljašnje pakovanje: kartonska kutija koja sadrži 16 kapsula (2 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

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

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## **7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje  
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12  
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**  
ALKALOID AD Skopje  
Bul. Aleksandar Makedonski br. 12  
1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**  
ALKALOID d.o.o Sarajevo  
Isevića sokak 6, Sarajevo  
Bosna i Hercegovina

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

ALMACIN, 500 mg, kapsula, tvrda: 04-07.3-2-6077/21 od 14.07.2022. godine

## **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

29.11.2023.g.