

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Amoksicilin HF 250 mg/5mL, granule za oralnu suspenziju

INN: amoksicilin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 mL pripremljene suspenzije sadrži:

amoksicilin                      250 mg  
(u obliku amoksicilin trihidrata)

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: saharoza, natrijum-benzoat (E211), propilenglikol (E 1520)  
Za sve pomoćne supstance videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu suspenziju.

Granulirani prašak bele do žućkaste boje.

Nakon dodavanja odgovarajuće količine vode dobija se žućkasta suspenzija karakterističnog mirisa i ukusa na voće.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Amoksicilin je indikovano u terapiji sledećih infekcija kod odraslih i dece (*videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5*):

- Akutni bakterijski sinuzitis
- Akutni *otitis media*
- Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis
- Akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa
- Vanbolnički stečena pneumonija
- Akutni cistitis
- Asimptomatska bakteriurija u trudnoći
- Akutni pijelonefritis
- Tifusna i paratifusna groznica
- Dentalni apsces sa celulitisom koji se širi
- Infekcije nakon ugradnje veštačkog zgloba
- Eradikacija *Helicobacter pilory*
- Lajmska bolest.

Amoksicilin je takođe indikovano za profilaksu endokarditisa.

Potrebno je obratiti pažnju na zvanične lokalne smernice (npr. nacionalne zahteve) o pravilnoj primeni antibakterijskih lekova.

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

Prilikom odabira doze za lečenje svake infekcije u obzir treba uzeti:

- Očekivani patogen i njegovu očekivanu osetljivost na bakterijske lekove (*videti odeljak 4.4*)
- Težinu infekcije i lokalizaciju infekcije
- Uzrast/starost, telesnu masu i stanje bubrežne funkcije pacijenta, u skladu sa niže navedenim.

Trajanje terapije treba da bude definisano tipom infekcije i kliničkim odgovorom pacijenta na terapiju, i generalno, treba da bude što je kraće moguće. Neke infekcije zahtevaju duže lečenje (*videti odeljak 4.4 u vezi produžene terapije*).

### Odrasli i deca telesne mase ≥ 40 kg

Indikacija*	Doza*
Akutni bakterijski sinuzitis	•250 mg do 500 mg na 8 sati ili 750 mg do 1 g na 12 sati •Za teške infekcije 750 mg do 1 g na 8 sati
Asimptomatska bakteriurija u trudnoći	
Akutni pijelonefritis	•Akutni cistitis se može lečiti sa 3 g dvaput dnevno, u trajanju od jednog dana
Dentalni apsces sa celulitisom koji se širi	
Akutni cistitis	•500 mg na 8 sati, 750 mg do 1 g na 12 sati •za teške infekcije 750 mg do 1 g na 8 sati, 10 dana
Akutni otitis media	
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	
Akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa	
Vanbolnički stečena pneumonija	500 mg do 1 g na 8 sati
Tifusna i paratifusna groznica	500 mg do 2 g na 8 sati
Infekcije nakon ugradnje veštačkog zgloba	500 mg do 1 g na 8 sati
Profilaksa endokarditisa	2 g kao pojedinačna doza, 30-60 minuta pre procedure
Eradikacija <i>Helicobacter pilory</i>	750 mg do 1 g dva puta dnevno u kombinaciji sa inhibitorima protonске pumpe (npr. omeprazol, lansoprazol) i drugim antibioticima (npr. klaritromicin, metronidazol), u trajanju od 7 dana
Lajmska bolest ( <i>videti odeljak 4.4</i> )	•Rani stadijum: 500 mg do 1 g na 8 sati do najduže 4 g/dan u podeljenim dozama u trajanju od 14 dana (10-21 dan) •Kasni stadijum (sistemska zahvaćenost): 500 mg do 2 g na 8 sati do maksimalno 6 g/dan u podeljenim dozama, u trajanju od 10 do 30 dana

\*U obzir uzeti zvanične terapijske vodiče za svaku indikaciju

### Deca telesne mase < 40 kg

Indikacije+	Doze+
Akutni bakterijski sinuzitis	20 – 90 mg/kg/dan u podeljenim dozama*
Akutni otitis media	
Vanbolnički stečena pneumonija	
Akutni cistitis	
Akutni pijelonefritis	
Dentalni apsces sa celulitisom koji se širi	40-90 mg/kg/dan u podeljenim dozama*
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	
Tifusna i paratifusna groznica	100 mg/kg/dan u tri podeljene doze
Profilaksa endokarditisa	50 mg/kg oralno, kao pojedinačna doza 30-60 minuta pre procedure
Lajmska bolest ( <i>videti odeljak 4.4</i> )	•Rani stadijum: 25-50 mg/kg/dan u tri podeljene doze, u trajanju od 10 do 21 dan

	▪Kasni stadijum (sistemska zahvaćenost): 100 mg/kg/dan u tri podeljene doze, u trajanju od 10 do 30 dana
+U obzir uzeti zvanične terapijske vodiče za svaku indikaciju *Doziranje dva puta dnevno razmotriti samo kada su veće doze	

### **Starije osobe**

Nije potrebno prilagođavanje doze.

### **Oštećena funkcija bubrega**

Brzina glomerularne filtracije (ml/min)	Odrasli i deca $\geq 40$ kg	Deca $< 40$ kg*
>30	nije potrebno prilagođavanje	nije potrebno prilagođavanje
10-30	maksimalno 500 mg dva puta dnevno	15 mg/kg dato dva puta dnevno (maksimalno 500 mg dva puta dnevno)
<10	Maksimalno 500 mg/dan	15 mg/kg dato kao pojedinačna doza (maksimalno 500 mg)

\*u većini slučajeva, poželjna je parenteralna terapija

### **Pacijenti na hemodijalizi**

Amoksicilin se iz cirkulacije može ukloniti hemodijalizom.

	Hemodijaliza
<b>Odrasli i deca telesne mase &gt; 40 kg</b>	500 mg na 24 sata  Pre hemodijalize treba dati jednu dodatnu dozu od 500 mg. U cilju obnavljanja koncentracije leka u krvi, potrebno je primeniti još jednu dozu od 500 mg nakon hemodijalize.
<b>Deca telesne mase &lt; 40 kg</b>	15 mg/kg/dan kao pojedinačna doza (maksimalno 500 mg)  Pre hemodijalize treba dati jednu dodatnu dozu od 15 mg/kg. U cilju obnavljanja koncentracije leka u krvi, potrebno je primeniti još jednu dozu od 15 mg/kg nakon hemodijalize.

### **Pacijenti na peritonealnoj dijalizi**

Maksimalno 500 mg amoksicilina na dan.

### **Oštećena funkcija jetre**

Potrebno je pažljivo doziranje i praćenje funkcije jetre u pravilnim vremenskim intervalima (*videti odeljke 4.4 i 4.8*).

### **Način primene**

Lek je namenjen za peroralnu primenu.

Hrana ne utiče na resorpciju leka.

Terapija se može započeti parenteralnom terapijom, a nastaviti sa oralnom terapijom.

Za podatke o rekonstituciji, pogledajte tačku 6.6.

### 4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, druge peniciline ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Teške reakcije trenutne preosetljivosti (npr. anafilakse) na druge beta-laktamske lekove (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

#### Reakcije preosetljivosti

Pre započinjanja terapije amoksicilinom, veoma je važno uzeti u obzir prethodne hipersenzitivne reakcije na penicilin, cefalosporine ili druge beta-laktamske lekove (*videti odeljak 4.3 i 4.8*).

Prilikom upotrebe penicilinskih antibiotika prijavljeni su slučajevi ozbiljnih i potencijalno fatalnih reakcija preosetljivosti (uključujući anafilaktoidne i teške kožne neželjene reakcije). Verovatnije je da će se ove reakcije javiti kod osoba sa ranijom preosetljivošću na penicilin i kod osoba sa atopijskom konstitucijom. Ukoliko se jave alergijske reakcije, terapija amoksicilinom se mora prekinuti i primeniti alternativna terapija.

#### Neosetljivi mikroorganizmi

Amoksicilin nije pogodan za lečenje pojedinih vrsta infekcija, sem ako već nije dokazano i poznato da je patogen osetljiv ili postoji velika verovatnoća da se patogen može lečiti amoksicilinom (*videti odeljak 5.1*). Ovo se posebno odnosi na lečenje infekcija urinarnog trakta i teških infekcija uha, nosa i grla.

#### Konvulzije

Konvulzije se mogu javiti kod pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom ili kod onih koji primaju velike doze ili imaju predisponirajuće faktore (npr. konvulzije, lečena epilepsija ili meningealna oboljenja, u anamnezi) (*videti odeljak 4.8*).

#### Oštećena funkcija bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, dozu treba prilagoditi stepenu oštećenju (*videti odeljak 4.2*).

#### Reakcije na koži

Pojava generalizovanog eritema sa pustulama sa povišenom temperaturom, na početku lečenja, može biti simptom akutne generalizovane egzantematozne pustuloze (*videti odeljak 4.8*). Ova reakcija zahteva prekid terapije amoksicilinom i predstavlja kontraindikaciju za svaku narednu primenu leka.

Amoksicilin treba izbegavati ukoliko se sumnja na infektivnu mononukleozu, jer se prilikom primene amoksicilina u ovoj infekciji javljala morbiliformna ospa.

#### Jarisch-Herxheimer-ova reakcija

Jarisch-Herxheimer-ova reakcija se javlja nakon terapije Lajmske bolesti amoksicilinom (*videti odeljak 4.8*). To je direktna posledica baktericidne aktivnosti amoksicilina na *Borrelia burgdorferi*, spirohete koja je uzročnik Lajmske bolesti. Pacijente treba upozoriti da je ovo česta i obično prolazna reakcija primene antibiotika u ovoj indikaciji.

#### Preterani rast rezistentnih mikroorganizama

Produžena upotreba takođe može povremeno dovesti do preteranog rasta rezistentnih mikroorganizama.

Kolitis, koji je posledica primene antibiotika je prijavljen kod skoro svih antibiotika i može biti blag do životno ugrožavajući (*videti odeljak 4.8*). Iz tog razloga, važno je razmotriti ovu dijagnozu kod pacijenata sa dijarejom u toku ili nakon primene bilo kog antibiotika. Ukoliko se javi kolitis udružen sa primenom antibiotika, terapiju amoksicilinom treba odmah prekinuti, konsultovati lekara i započeti adekvatnu terapiju. Terapija antiperistaltičkim lekovima je kontraindikovana.

#### Produžena terapija

Tokom duže primene leka preporučuje se periodična procena funkcije sistema organa, uključujući bubrege, jetru i sistem hematopoeze. Prijavljene su povišene vrednosti enzima jetre i promene u broju krvnih ćelija (*videti odeljak 4.8*).

#### Antikoagulantna terapija

Produženo protrombinsko vreme je retko prijavljivano kod pacijenata na terapiji amoksicilinom. Preporučuje se monitoring prilikom istovremene primene antikoagulanata. Podešavanje doze oralnih antikoagulanata može biti neophodno u održavanju željenog nivoa antikoagulantnog efekta (*videti odeljak 4.8 i 4.9*).

#### Kristalurija

Kod pacijenata sa smanjenim izučivanjem urina, veoma retko se javljala kristalurija, posebno nakon parenteralne terapije. U toku primene velikih doza amoksicilina, savetuje se adekvatno uzimanje tečnosti i praćenje izlučivanja urina u cilju smanjenja mogućnosti pojave kristalurije. Kod pacijenata sa urinarnim kateterima, potrebno je redovno praćenje prohodnosti katetera (*videti odeljak 4.8 i 4.9*).

#### Interferencija sa dijagnostičkim testovima

Povišen nivo amoksicilina u serumu i urinu mogu uticati na rezultate laboratorijskih testova. Zbog visoke koncentracije amoksicilina u urinu, lažno pozitivni rezultati su česti prilikom korišćenja hemijskih metoda.

Tokom terapije amoksicilinom, preporučuje se korišćenje enzimskih metoda glukoza-oksidaze u cilju ispitivanja prisustva glukoze u urinu.

Prisustvo amoksicilina može uticati na rezultate određivanja estriola kod trudnih žena.

#### Upozorenja vezana za pomoćne supstance

Lek sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharoza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Probenecid

Istovremena upotreba sa probenecidom se ne preporučuje. Probenecid smanjuje renalnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istovremena upotreba amoksicilina sa probenecidom može dovesti do povećanja i produženja vrednosti amoksicilina u krvi.

#### Alopurinol

Istovremena primena alopurinola tokom terapije amoksicilinom može povećati verovatnoću alergijskih reakcija na koži.

#### Tetraciklini

Tetraciklini i drugi bakteriostatski lekovi mogu interferirati sa baktericidnim efektima amoksicilina.

#### Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici se široko koriste u kliničkoj praksi bez izveštaja o interakcijama. Ipak, u literaturi postoje retki slučajevi povećanja INR-a kod pacijenata koji su na terapiji održavanja acenokumarolom ili varfarinom, a kojima je propisan amoksicilin. Ako je neophodna istovremena primena, potrebno je pažljivo pratiti protrombinsko vreme (ili INR) prilikom dodavanja ili prekidanja terapije amoksicilinom (*videti odeljke 4.4 i 4.8*).

#### Metotrexat

Penicilini mogu redukovati izlučivanje metotrexata uzrokujući moguće povećanje toksičnosti.

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

### Trudnoća

Studije na životinjama nisu pokazale direktan ili indirektan štetan uticaj na reproduktivnu toksičnost. Ograničeni podaci o upotrebi amoksicilina u toku trudnoće kod ljudi ne ukazuju na povećan rizik od kongenitalnih malformacija. Amoksicilin se može koristiti u toku trudnoće kada potencijalna dobrobit prevazilazi potencijalni rizik povezan sa terapijom.

### Dojenje

Amoksicilin se izlučuje u mleko u malim količinama, sa mogućim rizikom od senzibilizacije. Posledično, kod odojčadi su moguća dijareja i gljivična infekcija mukoznih membrana, pa dojenje treba obustaviti. Amoksicilin jedino treba koristiti nakon pažljive procene koristi i rizika.

### Plodnost

Nema podataka o uticaju amoksicilina na plodnost kod ljudi. Reproductivne studije kod životinja nisu ukazale na uticaj na fertilitet.

## 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju amoksicilina na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama, Ipak, neželjena dejstva se mogu javiti (npr. alergijska reakcija, vrtoglavica, konvulzije), koje mogu imati uticaj na sposobnost upravljanja vozilima (*videti odeljak 4.8*).

## 4.8. Neželjena dejstva

Najčešća prijavljena neželjene reakcije su dijareja, mučnina i osipa po koži.

Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama i u postmarketinškom praćenju, navedene su u nastavku teksta po MEDRA klasifikaciji.

Neželjena dejstva amoksicilina rangirana su prema učestalosti javljanja na sledeći način: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), retka ( $> 1/10.000$  i  $< 1/1000$ ), veoma retka ( $< 1/10.000$ ) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti iz dostupnih podataka).

<b>Infekcije i infestacije</b>	
<i>Veoma retka</i>	Mukokutana kandidijaza
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
<i>Veoma retka</i>	Reverzibilna leukopenija (uključujući tešku neutropeniju ili agranulocitozu), reverzibilna trombocitopenija i hemolitička anemija  Produženje vremena krvarenja i protrombinskog vremena ( <i>videti odeljak 4.4</i> ).
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	
<i>Veoma retka</i>	Teške alergijske reakcije, uključujući angioneurotski edem, anafilaksa, serumna bolest i hipersenzitivni vaskulitis ( <i>videti odeljak 4.4</i> )
<i>Nepoznata učestalost</i>	<i>Jarisch-Herxheimer</i> -ova reakcija ( <i>videti odeljak 4.4</i> )
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
<i>Veoma retka</i>	Hiperkinezija, ošamućenost i konvulzije ( <i>videti odeljak 4.4</i> )
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
<b>Podaci iz kliničkih studija</b>	
<i>*Česta</i>	Dijareja i nauzeja
<i>*Povremena</i>	Povraćanje
<b>Postmarketinški podaci</b>	
<i>Veoma retka</i>	Kolitis udružen sa primenom antibiotika (uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragijski kolitis, <i>videti odeljak 4.4</i> )

	Crn dlakav jezik Površinska prebojenost zuba#
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	
<i>Veoma retka</i>	Hepatitis i holestatska žutica, umereni porast AST i/ili ALT.
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
<b>Podaci iz kliničkih studija</b>	
*Česta	Ospa po koži
*Povremena	Urtikarija i svrab
<b>Postmarketinški podaci</b>	
<i>Veoma retka</i>	Kožne reakcije kao što su eritema multiforme, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozni i eksfolijativni dermatitis i akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) ( <i>videti odeljak 4.4</i> ) i reakcija na lek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima – <i>DRESS</i> sindrom.
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	
<i>Veoma retka</i>	Intersticijani nefritis Kristalurijska ( <i>videti odeljke 4.4 i 4.9</i> )
*incidenca ovih neželjenih reakcija je izvedena iz kliničkih studija u koje je bilo uključeno ukupno oko 6 000 odraslih i pedijatrijskih pacijenata koji su koristili amoksicilin	
#površinska prebojenost zuba je prijavljena kod dece; dobra oralna higijena može pomoći u prevenciji pojave prebojenosti zuba, s obzirom da se prebojenost obično uklanja pranjem zuba	

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

##### *Simptomi i znaci predoziranja*

Mogu se javiti očigledni gastrointestinalni simptomi (kao što su, mučnina, povraćanje i dijareja) i disbalans tečnosti i elektrolita. Takođe se može uočiti i amoksicilinska kristalurijska, koja u nekim slučajevima vodi ka razvoju bubrežne insuficijencije. Konvulzije se mogu javiti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili kod onih koji dobijaju velike doze (*videti odeljke 4.4 i 4.8*).

##### *Lečenje predoziranosti*

Gastrointestinalni simptomi se mogu lečiti simptomatski, sa posebnom pažnjom usmerenom na disbalans tečnosti/elektrolita.

Amoksicilin se iz cirkulacije može ukloniti hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** penicilini širokog spektra

## ATC šifra: J01CA04

### Mehanizam dejstva

Amoksisicilin je polusintetski penicilin (beta-laktamski antibiotik) koji inhibiše jedan ili više enzima (tzv. penicilin-vezujuće proteine) u biosintetskom putu sinteze bakterijskih peptidoglikana, koji je osnovna strukturna komponenta bakterijskog ćelijskog zida. Inhibicija sinteze peptidoglikana dovodi do povećane propustljivosti ćelijskog zida, što je obično praćeno lizom ćelije i smrću.

Amoksisicilin je osetljiv na razgradnju beta-laktamazama koje luče rezistentne ćelije, pa spektar dejstva amoksisicilina ne uključuje organizme koji luče te enzime.

### Farmakokinetski/farmakodinamski odnos

Vreme iznad minimalne inhibitorne koncentracije (T>MIC) se smatra glavnom odrednicom efikasnosti amoksisicilina.

### Mehanizam rezistencije

Glavni mehanizmi rezistencije amoksisicilina su:

- Inaktivacija bakterijskim beta-laktamazama;
- Izmene penicilin-vezujućih proteina, što smanjuje afinitet antibiotika za ciljni protein.

Nepermeabilnost bakterija ili efluks mehanizam može uzrokovati ili doprineti bakterijskoj rezistenciji, posebno kod gram-negativnih bakterija.

### Granične vrednosti

Granične vrednosti MIC za amoksisicilin, prema EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing*), verzija 5.

Mikroorganizam	Granična vrednost MIC (mg/L)	
	Osetljive ≤	Rezistentne >
<i>Enterobacteriaceae</i>	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
<i>Streptococcus</i> 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>
<i>Viridans</i> 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 sem <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
Granične vrednosti bez obzira na vrstu <sup>10</sup>	2	8

<sup>1</sup> Divlji soj *Enterobacteriaceae* se karakteriše kao osetljiv na aminopeniciline. Neke zemlje svrstavaju divlje tipove izolata *E.coli* i *P.Mirabilis* u srednje osetljive. U ovom slučaju, kao granična vrednost MIC se uzima ≤ 0,5mg/L

<sup>2</sup> Većina stafilikoka produkuje penicilinaze, što ih čini rezistentnim na amoksisicilin. Meticilin-rezistentni izolati, su, sa par izuzetaka, otporni na sve beta-laktamske lekove.

<sup>3</sup> Osetljivost na amoksisicilin je izvedena iz ampicilina

<sup>4</sup> Osetljivost streptokoka grupe A, B, C i G na peniciline je izvedena iz osetljivosti na benzilpenicilin
<sup>5</sup> Granične vrednosti samo za izolate koji ne izazivaju meningitis. Za izolate kategorizovane kao srednje osetljive na ampicilin, treba izbegavati oralnu primenu amoksicilina. Osetljivost je izvedena iz MIC-a za ampicilin.
<sup>6</sup> Granične vrednosti su zasnovne na intravenskoj primeni. Izolati sa beta-laktamazama treba da se prijave kao rezistentni
<sup>7</sup> Izolati sa beta-laktamazama treba da se prijave kao rezistentni
<sup>8</sup> Osetljivost na amoksicilin se može izvesti iz osetljivosti na benzilpenicilin
<sup>9</sup> Granične vrednosti se baziraju na epidemiološkim graničnim vrednostima ( <i>ECOFFs</i> ), koje razdvajaju divlje izolate od onih sa smanjenom osetljivošću
<sup>10</sup> Granične vrednosti bez obzira na vrstu su zasnovane na dozama od najmanje 0,5 g, tri ili četiri puta dnevno (1,5 do 2 g/dan).

Prevalenca rezistencije može varirati geografski i sa vremenom za izabranu vrstu, pa su poželjni podaci o lokalnoj osetljivosti, posebno prilikom lečenja teških infekcija. Kad je potrebno i kada je lokalna rezistencija takva da je upitna korist nekog leka u bar nekim tipovima infekcija, treba potražiti savet stručnjaka.

<b><u>In vitro osetljivost mikroorganizama na amoksicilin</u></b>
<b><u>Uobičajeno osetljive vrste</u></b>
<u>Gram-pozitivne anaerobe:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Beta-hemolitički streptokok (grupa A,B, C i G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<b><u>Vrste kod kojih stečena rezistencija može biti problem</u></b>
<u>Gram-negativne aerobe:</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>Pasteurela multocida</i>
<u>Gram-pozitivne aerobe:</u> Koagulaza negativni stafilokok <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>‡</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Streptokok grupe viridans
<u>Gram-pozitivne anaerobe:</u> <i>Clostridium</i> spp.
<u>Gram-negativne anaerobe:</u> <i>Fusobacterium</i> spp.
<u>Drugi organizmi:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<b><u>Prirodno rezistentni organizmi</u></b> <sup>+</sup>
<u>Gram-pozitivne aerobe:</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>+</sup>
<u>Gram-negativne aerobe:</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp.

<i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp.
<u>Gram-negativne anaerobe:</u> <i>Bacteroides</i> spp. (mnogi sojevi <i>Bacteroides fragilis</i> su rezistentni)
<u>Drugi organizmi:</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.
+ Prirodno srednje osetljivi u odsustvu stečenih mehanizama rezistencije £ Skoro sve <i>S.aureus</i> su rezistentne na amoksicilin zbog proizvodnje penicilinaze. Dodatno, svi meticilin-rezistentni sojevi su rezistentni na amoksicilin.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Amoksicilin potpuno disocira u vodenom rastvoru pri fiziološkom pH. Brzo se i potpuno resorbuje nakon oralne primene. Nakon oralne primene, bioraspoloživost amoksicilina je 70%. Vreme do postizanja vršnih koncentracija ( $T_{max}$ ) je približno jedan sat.

Farmakokinetički rezultati studije, u kojoj je amoksicilin u dozi od 250 mg, našte, primenjivan tri puta na dan, kod zdravih dobrovoljaca je predstavljen u niže navednoj tabeli:

$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{max}^*$ (h)	PIK <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)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
*Mediana (opseg)			

U opsegu 250 mg do 3000 mg bioraspoloživost je linearna sa dozom (merenje  $C_{max}$  i PIK). Hrana nema uticaja na resorpciju.

Hemodijaliza se može koristiti za eliminaciju amoksicilina.

### Distribucija

Oko 18% ukupnog amoksicilina u plazmi je vezano za proteine plazme, a prividni volumen distribucije je približno 0,3-0,4 l/kg.

Nakon intravenske primene, amoksicilin je nađen u mokraćnoj bešici, abdominalnom tkivu, koži, masnom tkivu, mišićnom tkivu, sinovijanoj i peritonealnoj tečnosti, žuči i gnoju. Amoksicilin se ne distribuira adekvatno u cerebrospinalnu tečnost.

Iz animalnih studija nema dokaza o značajnoj retenciji amoksicilina ili njegovih metabolita u tkivima. Amoksicilin se, kao i većina penicilina, može detektovati u mleku dojilje (*videti odeljak 4.6*).

Pokazano je da amoksicilin prelazi placentalnu barijeru (*videti odeljak 4.6*).

### Biotransformacija

Amoksicilin se delimično izlučuje urinom kao inaktivna peniciloińska kiselina u količinama ekvivalentnim do 10-25% od početne doze.

### Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksicilina je preko bubrega.

Amoksicilin ima prosečno poluvreme eliminacije približno 1 sat i prosečni ukupni klirens približno 25 L/h kod zdravih dobrovoljaca. Približno 60-70% amoksicilina se izlučuje nepromeneno u urinu tokom prvih 6 sati nakon primene pojedinačne doze od 250 mg ili 500 mg. Različite studije su pokazale da je urinarna ekskrecija oko 50-85% amoksicilina u periodu od 24 sata.

Istovremena upotreba probenecida odlaže ekskreciju amoksicilina (*videti odeljak 4.5*).

### Uzrast/starost

Poluvreme eliminacije amoksicilina je slično kod dece uzrasta oko 3 meseca do 2 godine i starije dece i odraslih. Kod veoma male dece (uključujući prevremeno rođenu novorođenčad) u prvoj nedelji života, interval doziranja ne treba da premaši primenu leka dva puta dnevno zbog nezrelosti eliminacije bubrežnim putem. S obzirom da je kod starijih osoba velika verovatnoća od smanjene bubrežne funkcije, treba biti oprezan sa izborom doze, i može biti korisan monitoring bubrežne funkcije.

### Pol

Nakon oralne primene amoksicilina kod zdravih muškaraca i žena, pol nije imao značajan uticaj na farmakokinetiku amoksicilina.

### Oštećena funkcija bubrega

Ukupni klirens amoksicilina se smanjuje proporcionalno sa sniženjem renalne funkcije (*videti odeljke 4.2 i 4.4*).

### Oštećena funkcija jetre

Pacijente sa oštećenom funkcijom jetre treba dozirati sa oprezom uz praćenje funkcije jetre u pravilnim razmacima.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinički podaci nisu ukazali na posebnu opasnost na osnovu studija bezbednosti, studija toksičnosti nakon primene ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Karcinogene studije nisu sprovedene sa amoksicilinom.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Saharin-natrijum

Guar galaktomanan

Simetikon

Natrijum-citrat

Saharoza

Natrijum-benzoat (E211)

Aroma maline (*sadrži: maltodekstrin; propilenglikol (E1520); skrob, modifikovani (E1450)*)

Aroma *passion fruit* (*sadrži: maltodekstrin kukuruzni; propilenglikol (E1520); arapsku gumu (E414); triacetin (E1518); askorbinsku kiselinu (E 300)*)

Aroma jagode (*sadrži: maltodekstrin; propilenglikol (E1520); skrob, modifikovani (E1450)*)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nema podataka o inkompatibilnosti.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe: 4 godine.

Rok upotrebe pripremljene suspenzije: 14 dana, na temperaturi od 2-8°C (u frižideru).

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka videti odeljak 6.3.

Čuvati van domašaja dece.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Boca od smeđeg stakla (tip III), graduisana na 100 mL, sa sigurnosnim zatvaračem za decu od polietilena visoke gustine (HDPE) ili polipropilena (PP) bele boje, unutrašnji sloj koji je u kontaktu sa lekom je od polietilena niske gustine (LDPE) u složivoj kartonskoj kutiji i uputstvo za lek.

Kašika za doziranje je od polipropilena (PP) graduisana na 2,5 mL i 5 mL.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

*Način pripreme oralne suspenzije*

Bocu sa granulama dopuniti do crte prečišćenom vodom i dobro promućkati.

Pre svake upotrebe promućkati!

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

HEMOFARM AD VRŠAC Beogradski put b.b.

Vršac

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-02797-17-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

17.10.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktoabar, 2018.