

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Ospamox 1 g tablete za oralnu suspenziju.

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Ospamox tableta za oralnu suspenziju sadrži 1 g amoksicilina u obliku amoksicilin trihidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 5,2 mg aspartama (E951), do 0,60 mg benzilnog alkohola, do 0,29 mg benzilbenzoata, 0,064 mg sorbitola (E 420), i 48 ng sumpornog dioksida (E 220).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu suspenziju.

Bijele do žućkasto bijele, ovalne, bikonveksne tablete s urezom. Veličina tablete je približno 8x18 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se tableta podijelila na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ospamox tablete za oralnu suspenziju indicirane su za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i 5.1.):

- akutni bakterijski sinusitis
- akutni otitis media
- akutni streptokokni tonzilitis i faringitis
- akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa
- izvanbolnički stečena pneumonija
- akutni cistitis
- asimptomatska bakteriurija u trudnoći
- akutni pijelonefritis
- tifusna i paratifusna groznica
- dentalni apsces praćen celulitisom koji se širi
- infekcije umjetnih zglobova
- eradikacija bakterije *Helicobacter pylori*
- lajmska bolest.

Ospamox je također indiciran za profilaksu endokarditisa.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o primjerenoj uporabi antibakterijskih lijekova.

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

Kod odabira doze lijeka Ospamox za liječenje pojedine infekcije potrebno je uzeti u obzir:

- očekivane patogene i njihovu vjerojatnu osjetljivost na antibakterijske lijekove (vidjeti dio 4.4.)
- težinu i mjesto infekcije
- dob, tjelesnu težinu i bubrežnu funkciju bolesnika, kao što je prikazano u nastavku.

**Ovim lijekom nije moguće postići dozu manju od 1000 mg amoksicilina.**

Trajanje liječenja potrebno je odrediti prema vrsti infekcije i bolesnikovu odgovoru, a načelno bi trebalo biti što je kraće moguće. Neke infekcije zahtijevaju dulja razdoblja liječenja (vidjeti dio 4.4. za produljenu terapiju).

### Odrasli i djeca tjelesne težine $\geq$ 40 kg

Indikacija*	Doza*
Akutni bakterijski sinusitis	250 mg do 500 mg svakih 8 sati ili 750 mg do 1 g, svakih 12 sati
Asimptomatska bakteriurija u trudnoći	
Akutni pijelonefritis	Za teške infekcije: 750 mg do 1 g, svakih 8 sati
Dentalni apsces praćen celulitisom koji se širi	Akutni cistitis može se liječiti dozom od 3 g dvaput na dan, tijekom jednog dana
Akutni cistitis	
Akutni otitis media	500 mg svakih 8 sati ili 750 mg do 1 g svakih 12 sati
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	Za teške infekcije: 750 mg do 1 g, svakih 8 sati, tijekom 10 dana
Akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa	
Izvanbolnički stečena pneumonija	500 mg do 1 g, svakih 8 sati
Tifusna i paratifusna groznica	500 mg do 2 g, svakih 8 sati
Infekcije umjetnih zglobova	500 mg do 1 g, svakih 8 sati
Profilaksa endokarditisa	2 g peroralno, jednokratna doza 30 do 60 minuta prije zahvata
Eradikacija bakterije <i>Helicobacter pylori</i>	750 mg do 1 g dvaput na dan u kombinaciji s inhibitorom protonske pumpe (npr. omeprazolom, lanzoprazolom) i još jednim antibiotikom (npr. klaritromicinom, metronidazolom), tijekom 7 dana

Lajmska bolest (vidjeti dio 4.4)	Rani stadij: 500 mg do 1 g svakih 8 sati do maksimalno 4 g/dan podijeljeno na pojedinačne doze, tijekom 14 dana (10 do 21 dan)  Kasni stadij (sistemska zahvaćenost): 500 mg do 2 g svakih 8 sati do maksimalno 6 g/dan podijeljeno na pojedinačne doze, tijekom 10 do 30 dana
*Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice za liječenje svake pojedine indikacije.	

### **Djeca tjelesne težine < 40 kg**

Djeca se mogu liječiti amoksicilinom.

Ospamox 1g tablete za oralnu suspenziju nisu prikladne za liječenje djece kada je potrebna pojedinačna doza manja od 1000 mg.

Djeci tjelesne težine  $\geq 40$  kg treba propisati dozu za odrasle.

*Preporučene doze:*

<b>Indikacija<sup>+</sup></b>	<b>Doza<sup>+</sup></b>
Akutni bakterijski sinusitis	20 do 90 mg/kg/dan, podijeljeno na pojedinačne doze*
Akutni otitis media	
Izvanbolnički stečena pneumonija	
Akutni cistitis	
Akutni pijelonefritis	
Dentalni apsces praćen celulitisom koji se širi	
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	40 do 90 mg/kg/dan, podijeljeno na pojedinačne doze*
Tifusna i paratifusna groznica	100 mg/kg/dan, podijeljeno na tri pojedinačne doze
Profilaksa endokarditisa	50 mg/kg peroralno, jednokratna doza 30 do 60 minuta prije zahvata
Lajmska bolest (vidjeti dio 4.4)	Rani stadij: 25 do 50 mg/kg/dan, podijeljeno na tri pojedinačne doze tijekom 10 do 21 dana  Kasni stadij (sistemska zahvaćenost): 100 mg/kg/dan podijeljeno na tri pojedinačne doze, tijekom 10 do 30 dana
+ Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice za liječenje svake pojedine indikacije. *Režime doziranja dvaput na dan treba razmotriti samo kad se primjenjuje doza u gornjem dijelu raspona.	

### **Starije osobe**

Nije potrebno prilagođavati dozu.

### **Oštećenje bubrežne funkcije**

Ospamox 1g tablete za oralnu suspenziju nisu prikladne za liječenje bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije kada je potrebna pojedinačna doza manja od 1000 mg.

<b>Brzina glomerularne filtracije (ml/min)</b>	<b>Odrasli i djeca tjelesne težine ≥ 40 kg</b>	<b>Djeca tjelesne težine &lt; 40 kg<sup>#</sup></b>
<b>više od 30</b>	nije potrebno prilagođavati dozu	nije potrebno prilagođavati dozu
<b>10 do 30</b>	maksimalno 500 mg, dvaput na dan	15 mg/kg dvaput na dan (maksimalno 500 mg dvaput na dan)
<b>manje od 10</b>	maksimalno 500 mg/dan	15 mg/kg u jednoj dnevnoj dozi (maksimalno 500 mg)
<sup>#</sup> U većini se slučajeva prednost daje parenteralnoj terapiji.		

*U bolesnika na hemodijalizi*

Amoksicilin se iz cirkulacije može izlučiti hemodijalizom.

	<b>Hemodijaliza</b>
<b>Odrasli i djeca tjelesne težine ≥ 40 kg</b>	500 mg svaka 24 sata.  Prije hemodijalize treba primijeniti jednu dodatnu dozu od 500 mg. Kako bi se ponovno uspostavile odgovarajuće razine lijeka u cirkulaciji, nakon hemodijalize treba primijeniti još jednu dozu od 500 mg.

	<b>Hemodijaliza</b>
<b>Djeca tjelesne težine &lt; 40 kg</b>	15 mg/kg/dan u jednoj dnevnoj dozi (maksimalno 500 mg).  Prije hemodijalize treba primijeniti jednu dodatnu dozu od 15 mg/kg. Kako bi se ponovno uspostavile odgovarajuće razine lijeka u cirkulaciji, nakon hemodijalize treba primijeniti još jednu dozu od 15 mg/kg.

*U bolesnika na peritonejskoj dijalizi*

Maksimalna doza amoksicilina je 500 mg/dan.

### **Oštećenje funkcije jetre**

Ospamox 1g tablete za oralnu suspenziju treba primjenjivati uz oprez i nadzirati jetrenu funkciju u redovitim intervalima (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

### **Način primjene**

Ospamox 1 g tablete za oralnu suspenziju su namijenjene za primjenu kroz usta.

Hrana ne utječe na apsorpciju lijeka Ospamox 1 g tableta za oralnu suspenziju.

Terapija može započeti parenteralno sukladno preporukama za doziranje intravenske formulacije, a zatim se može nastaviti pripremkom za peroralnu primjenu.

Tablete se mogu uzeti na dva načina: dispergirati u vodi i zatim odmah popiti ili progutati cijele s vodom. Tableta se može prelomiti radi lakšeg gutanja.

### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, bilo koji penicilin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška trenutačna reakcija preosjetljivosti (npr. anafilaksija) na neki drugi beta-laktamski lijek (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam) u anamnezi.

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Reakcije preosjetljivosti

Prije početka terapije amoksicilinom treba prikupiti detaljne podatke o prethodnim reakcijama preosjetljivosti na peniciline, cefalosporine ili druge beta-laktamske lijekove (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

U bolesnika liječenih penicilinom prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne reakcije i teške kožne nuspojave) koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod. Reakcije preosjetljivosti mogu progredirati i do Kounisova sindroma, ozbiljne alergijske reakcije koja može dovesti do infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8). Vjerojatnije je da će te reakcije nastupiti u bolesnika koji u anamnezi imaju reakciju preosjetljivosti na penicilin i u bolesnika s atopijom. Ako se pojavi alergijska reakcija, mora se prekinuti liječenje amoksicilinom i uvesti prikladna alternativna terapija.

Prijavljeni su slučajevi sindroma enterokolitisa izazvanog lijekom (engl. *drug-induced enterocolitis syndrome*, DIES), prvenstveno u 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, proljev, hipotenziju ili leukocitozu praćenu neutrofilijom. Zabilježeni su teški slučajevi, uključujući progresiju do šoka.

#### Neosjetljivi organizmi

Amoksicilin nije prikladan za liječenje određenih vrsta infekcija, osim ako je patogen već utvrđen i zna se da je osjetljiv na amoksicilin ili ako postoji vrlo velika vjerojatnost da će liječenje amoksicilinom djelovati na taj patogen (vidjeti dio 5.1). Ovo je osobito važno kada se razmatra liječenje bolesnika s infekcijama mokraćnih puteva i teškim infekcijama uha, nosa i grla.

#### Konvulzije

Konvulzije se mogu pojaviti u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili onih koji primaju visoke doze te u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima (npr. konvulzijama u anamnezi, liječenom epilepsijom ili poremećajima moždanih ovojnica) (vidjeti dio 4.8.).

#### Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije dozu treba prilagoditi sukladno stupnju oštećenja (vidjeti dio 4.2.).

#### Kožne reakcije

Pojava generaliziranog eritema praćenog vrućicom i pustulama na početku liječenja može biti simptom akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP, vidjeti dio 4.8.). Ta reakcija zahtijeva prekid liječenja amoksicilinom i kontraindikacija je za svaku njegovu daljnju primjenu.

Amoksicilin treba izbjegavati ako se sumnja na infektivnu mononukleozu jer se kod te bolesti primjena amoksicilina povezuje s pojavom morbiliformnog osipa.

#### Jarisch-Herxheimerova reakcija

Nakon primjene amoksicilina u liječenju lajmske bolesti primijećena je Jarisch-Herxheimerova reakcija (vidjeti dio 4.8.). Ona je izravna posljedica baktericidnog djelovanja amoksicilina na

bakteriju koja uzrokuje lajmsku bolest, spirohetu *Borrelia burgdorferi*. Bolesnicima treba objasniti da je to česta i obično samoograničavajuća posljedica liječenja lajmske bolesti antibioticima.

#### Prekomjeren rast neosjetljivih organizama

Dugotrajna primjena ponekad može dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama.

Kod gotovo svih antibakterijskih lijekova prijavljen je kolitis povezan s primjenom antibiotika, koji se može kretati u rasponu od blagog do opasnog po život (vidjeti dio 4.8.). Stoga je važno razmotriti ovu dijagnozu u bolesnika kod kojih se tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika pojavi proljev. Nastupi li kolitis povezan s primjenom antibiotika, mora se odmah prekinuti primjena amoksicilina, konzultirati liječnika i uvesti odgovarajuću terapiju. U toj su situaciji kontraindicirani antiperistaltički lijekovi.

#### Dugotrajno liječenje

Tijekom dugotrajnog liječenja preporučuje se periodički nadzirati funkciju organskih sustava, uključujući bubrežnu, jetrenu i hematopoetsku funkciju. Prijavljene su povišene vrijednosti jetrenih enzima i promjene u broju krvnih stanica (vidjeti dio 4.8.).

#### Antikoagulansi

U bolesnika koji su primali amoksicilin rijetko je prijavljeno produljenje protrombinskog vremena. Kada se istodobno primjenjuju antikoagulansi, mora se provoditi odgovarajući nadzor. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu antikoagulansa radi održavanja željene razine inhibicije koagulacije (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

#### Kristalurija

U bolesnika sa smanjenim izlučivanjem mokraćne vrlo je rijetko zabilježena kristalurija (uključujući akutno oštećenje bubrega), pretežno kod parenteralne terapije. Tijekom primjene visokih doza amoksicilina preporučuje se održavati odgovarajući unos tekućine i izlučivanje mokraćne kako bi se smanjila mogućnost razvoja kristalurije uzrokovane primjenom amoksicilina. U bolesnika s mokraćnim kateterom treba redovito provjeravati prohodnost katetera (vidjeti dijelove 4.8. i 4.9.).

#### Utjecaj na dijagnostičke testove

Povišene razine amoksicilina u serumu i mokraći vjerojatno će utjecati na nalaze određenih laboratorijskih pretraga. Zbog visokih koncentracija amoksicilina u mokraći česti su lažno pozitivni nalazi pretraga u kojima se koriste kemijske metode.

Kada se tijekom liječenja amoksicilinom provodi test na prisutnost glukoze u mokraći, preporučuje se koristiti enzimske metode određivanja uz pomoć glukoza-oksidge.

Prisutnost amoksicilina može utjecati na nalaze testova kojima se određuje razina estriola u trudnica.

#### Važne informacije o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži 5,2 mg aspartama (E951) u jednoj tableti za oralnu suspenziju. Aspartam je izvor fenilalanina i treba ga primjenjivati uz oprez u bolesnika s fenilketonurijom. U homozigotnih bolesnika s fenilketonurijom, kod određivanja djeteta, treba uzeti u obzir količinu fenilalanina koju sadržava aspartam.

Nisu dostupni neklinički ni klinički podaci za ocjenu primjene aspartama u dojenčadi mlađe od 12 tjedana.

Ovaj lijek sadrži do 0,60 mg benzilnog alkohola u jednoj tableti za oralnu suspenziju. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Veliki volumeni trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, osobito u trudnica, dojilja, osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući poteškoće s disanjem (zvane „sindrom dahtanja“) u male djece.

Ovaj lijek sadrži do 0,29 mg benzilbenzoata u jednoj tableti za oralnu suspenziju. Benzil benzoat može pojačati žuticu (žutilo kože i očiju) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

Ovaj lijek sadrži male količine etanola, manje od 100 mg u jednoj tableti za oralnu suspenziju.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u jednoj tableti za oralnu suspenziju, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 0,064 mg sorbitola u jednoj tableti za oralnu suspenziju.

Ovaj lijek sadrži 48 ng sumporovog dioksida. Rijetko može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti i bronhospazam.

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

##### Probenecid

Istodobna primjena probenecida se ne preporučuje. Probenecid smanjuje bubrežnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istodobna primjena probenecida može dovesti do povišenih i produljenih razina amoksicilina u krvi.

##### Alopurinol

Istodobna primjena alopurinola tijekom liječenja amoksicilinom može povećati vjerojatnost razvoja alergijskih kožnih reakcija.

##### Tetraciklini

Tetraciklini i drugi bakteriostatski lijekovi mogu utjecati na baktericidne učinke amoksicilina.

##### Oralni antikoagulansi

Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici široko se primjenjuju zajedno u praksi bez prijavljenih interakcija. Međutim, u literaturi se navode slučajevi povećanja internacionalnog normaliziranog omjera u bolesnika koji su se liječili acenokumarolom ili varfarinom i kojima je propisan ciklus liječenja amoksicilinom. Ako je istodobna primjena neophodna, kod uvođenja ili prekida primjene amoksicilina treba pažljivo nadzirati protrombinsko vrijeme ili internacionalni normalizirani omjer. Osim toga, možda će trebati prilagoditi dozu oralnih antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

##### Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata, što može dovesti do povećanja toksičnosti.

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

##### Trudnoća

Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost. Ograničeni podaci o primjeni amoksicilina tijekom trudnoće u ljudi ne ukazuju na povećani rizik od prirodnih malformacija. Amoksicilin se može primjenjivati u trudnoći kada moguće koristi nadmašuju moguće rizike povezane s liječenjem.

##### Dojenje

Amoksicilin se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko pa postoji rizik od senzitivizacije dojenčeta. Zbog toga se kod dojenčeta mogu razviti proljev i gljivična infekcija sluznica, pa će možda trebati prekinuti dojenje. Amoksicilin se tijekom dojenja smije primjenjivati samo nakon što nadležni liječnik ocijeni omjer koristi i rizika.

##### Plodnost

Nema podataka o učincima amoksicilina na plodnost u ljudi. Ispitivanja reprodukcije na životinjama nisu pokazala učinke na plodnost.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o djelovanju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, moguće su nuspojave (npr. alergijske reakcije, vrtoglavica, konvulzije) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8.).

#### 4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave na lijek su proljev, mučnina i kožni osip.

U nastavku se navode nuspojave na lijek primijećene u kliničkim ispitivanjima amoksicilina i tijekom praćenja nakon njegova stavljanja u promet, prikazane prema MedDRA organskim sustavima.

Za klasifikaciju učestalosti nuspojava korištena je sljedeća terminologija:

vrlo često ( $\geq 1/10$ )

često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

<b>Infekcije i infestacije</b>	
vrlo rijetko	mukokutana kandidijaza
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
vrlo rijetko	reverzibilna leukopenija (uključujući tešku neutropeniju ili agranulocitozu), reverzibilna trombocitopenija i hemolitička anemija  produljenje vremena krvarenja i protrombinskog vremena (vidjeti dio 4.4.).
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
vrlo rijetko	teške alergijske reakcije, uključujući angioneurotski edem, anafilaksiju, serumsku bolest i hipersenzitivni vaskulitis (vidjeti dio 4.4.).
Nepoznato	Jarisch-Herxheimerova reakcija (vidjeti dio 4.4.).
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
vrlo rijetko	hiperkinezija, vrtoglavica i konvulzije (vidjeti dio 4.4.)
nepoznato	aseptični meningitis
<b>Srčani poremećaji</b>	



nepoznato	Kounisov sindrom
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
<i>Podaci iz kliničkih ispitivanja</i>	
*često	proljevi i mučnina
*manje često	povraćanje
<i>Podaci prikupljeni nakon stavljanja lijeka u promet</i>	
vrlo rijetko	kolitis uzrokovan primjenom antibiotika (uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragični kolitis, vidjeti dio 4.4.)  crni dlakavi jezik  površinska promjena boje zuba #
nepoznato	sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
vrlo rijetko	hepatitis i kolestatska žutica umjereno povećanje razine AST i/ili ALT
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
<i>Podaci iz kliničkih ispitivanja</i>	
*često	kožni osip
*manje često	urtikarija i pruritus
nepoznato	linearna IgA bolest
<i>Podaci prikupljeni nakon stavljanja lijeka u promet</i>	
vrlo rijetko	kožne reakcije poput multiformnog eritema, Stevens-Johnsonova sindroma, toksične epidermalne nekrolize, buloznog i ekfolijativnog dermatitisa, akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti dio 4.4.) i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
vrlo rijetko	intersticijski nefritis
nepoznato	kristalurijska (uključujući akutno oštećenje bubrega) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.9. "Predoziranje")
* Incidencija tih nuspojava utvrđena je na temelju kliničkih ispitivanja u kojima je ukupno sudjelovalo približno 6000 odraslih i pedijatrijskih bolesnika liječenih amoksicilinom.	
#U djece je prijavljena površinska promjena boje zuba. Dobra oralna higijena može pomoći spriječiti promjenu boje zuba jer se obično može ukloniti četkanjem.	

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

#### 4.9. Predoziranje

##### Simptomi i znakovi predoziranja

Mogu se javiti gastrointestinalni simptomi (poput mučnine, povraćanja i proljeva) te poremećaj ravnoteže tekućina i elektrolita. Zabilježena je amoksicilinom izazvana kristaluriya, koja u nekim slučajevima može dovesti do zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.4.). U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili onih koji primaju visoke doze lijeka moguće su konvulzije (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

##### Liječenje trovanja

Gastrointestinalni simptomi mogu se liječiti simptomatski, a potrebno je obratiti pažnju na ravnotežu tekućine i elektrolita.

Amoksicilin se iz cirkulacije može ukloniti hemodijalizom.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1. Farmakodinamička svojstva

**Farmakoterapijska skupina:** Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, penicilini širokog spektra  
ATK oznaka: J01CA04

##### Mehanizam djelovanja

Amoksicilin je polusintetski penicilin (beta-laktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (koji se često nazivaju penicilin-vezujućim proteinima [*penicillin-binding proteins*, PBP]) u putu biosinteze bakterijskog peptidoglikana, sastavnog strukturnog dijela bakterijske stanične stijenke. Inhibicija sinteze peptidoglikana oslabljuje staničnu stijenku, nakon čega obično dolazi do lize i smrti stanice.

Budući da beta-laktamaze koje proizvode rezistentne bakterije mogu razgraditi amoksicilin, spektar njegova djelovanja kada se primjenjuje samostalno ne obuhvaća organizme koji proizvode te enzime.

##### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Vrijeme iznad minimalne inhibicijske koncentracije ( $T > \text{MIK}$ ) smatra se najznačajnijom odrednicom djelotvornosti amoksicilina.

##### Mehanizam rezistencije

Glavni mehanizmi rezistencije na amoksicilin su:

- inaktivacija uzrokovana djelovanjem bakterijskih beta-laktamaza
- izmjena PBP-a, koja umanjuje afinitet antibakterijskog lijeka za ciljno mjesto

Mehanizmi bakterijske nepropusnosti ili efluksne pumpe mogu uzrokovati ili pospješiti bakterijsku rezistenciju, osobito kod Gram-negativnih bakterija.

##### Granične vrijednosti

Granične vrijednosti MIK-a za amoksicilin određene su verzijom 5.0 standarda Europskog odbora za ispitivanje osjetljivosti na antibiotike (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST).

Mikroorganizam	Granična vrijednost MIK-a (mg/l)
----------------	----------------------------------

	Osjetljiv ≤	Rezistentan >
Enterobakterije	8 <sup>1</sup>	8
Vrste roda <i>Staphylococcus</i>	Napomena <sup>2</sup>	Napomena <sup>2</sup>
Vrste roda <i>Enterococcus</i> <sup>3</sup>	4	8
Streptokoki iz skupina 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>
Streptokoki iz skupine <i>Viridans</i>	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-pozitivni anaerobi, osim <i>Clostridium difficile</i> <sup>8</sup>	4	8
Gram-negativni anaerobi <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 vrijednosti nevezane za pojedinu vrstu <sup>10</sup>	2	8

<sup>1</sup>Enterobakterije divljeg tipa kategoriziraju se kao osjetljive na aminopeniciline. Neke zemlje radije kategoriziraju izolate bakterija *E. coli* i *P. mirabilis* divljeg tipa kao umjereno osjetljive. U tom je slučaju granična vrijednost MIK-a za osjetljive bakterije ≤ 0,5 mg/l.

<sup>2</sup>Većina staflokoka proizvodi penicilinaze, i stoga su rezistentni na amoksicilin. Izolati rezistentni na meticilin, uz nekoliko iznimaka, rezistentni su na sve beta-laktamske lijekove.

<sup>3</sup>Osjetljivost na amoksicilin može se utvrditi na temelju osjetljivosti na ampicilin.

<sup>4</sup>Osjetljivost streptokoka iz skupina A, B, C i G na peniciline može se utvrditi na temelju njihove osjetljivosti na benzilpenicilin.

<sup>5</sup>Granične vrijednosti odnose se samo na izolate koji ne potječu od bolesnika s meningitisom. Kod izolata koji se kategoriziraju kao umjereno osjetljivi na ampicilin treba izbjegavati peroralno liječenje amoksicilinom. Osjetljivost se može utvrditi na temelju MIK-a ampicilina.

<sup>6</sup>Granične se vrijednosti temelje na intravenskoj primjeni. Izolate pozitivne na beta-laktamazu treba prijaviti kao rezistentne.

<sup>7</sup>Bakterije koje proizvode beta-laktamazu treba prijaviti kao rezistentne.

<sup>8</sup>Osjetljivost na amoksicilin može se utvrditi na temelju osjetljivosti na benzilpenicilin.

<sup>9</sup>Granične se vrijednosti temelje na epidemiološkim graničnim vrijednostima (engl. *epidemiological cut-off values*, ECOFF), koje razlikuju izolate divljeg tipa od onih smanjene osjetljivosti.

<sup>10</sup>Granične vrijednosti nevezane za pojedinu vrstu temelje se na dozama od najmanje 0,5 g x 3 ili 4 doze na dan (1,5 do 2 g/dan).

Prevalencija rezistencije za određene vrste može se razlikovati po geografskim regijama i vremenskim razdobljima pa je poželjno imati lokalne podatke o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Prema potrebi treba potražiti savjet stručnjaka ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka upitna barem kod nekih vrsta infekcija.

#### ***In vitro* osjetljivost mikroorganizama na amoksicilin**

##### **Vrste koje su obično osjetljive**

<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Beta-hemolitički streptokoki (skupine A, B, C i G) <i>Listeria monocytogenes</i>
<b><u>Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem</u></b>
<u>Gram-negativni aerobi:</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>Gram-pozitivni aerobi:</u> Koagulaza-negativni stafilokoki <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>‡</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Streptokoki iz skupine <i>Viridans</i>
<u>Gram-pozitivni anaerobi:</u> Vrste roda <i>Clostridium</i>
<u>Gram-negativni anaerobi:</u> Vrste roda <i>Fusobacterium</i>
<u>Ostali:</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<b><u>Inherentno rezistentni organizmi†</u></b>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>‡</sup>

<u>Gram-negativni aerobi:</u>  Vrste roda <i>Acinetobacter</i> Vrste roda <i>Enterobacter</i> Vrste roda <i>Klebsiella</i> Vrste roda <i>Pseudomonas</i>
<u>Gram-negativni anaerobi:</u>  Vrste roda <i>Bacteroides</i> (nekoliko sojeva bakterije <i>Bacteroides fragilis</i> je rezistentno)
<u>Ostali:</u>  Vrste roda <i>Chlamydia</i> Vrste roda <i>Mycoplasma</i> Vrste roda <i>Legionella</i>
† Prirodna umjerena osjetljivost u odsustvu stečenih mehanizama rezistencije. £ Gotovo su svi <i>S. aureus</i> rezistentni na amoksicilin zbog proizvodnje penicilinaze. Osim toga, svi sojevi rezistentni na meticilin rezistentni su i na amoksicilin.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Amoksicilin se potpuno razgrađuje u vodenoj otopini pri fiziološkom pH. Apsorbira se brzo i dobro nakon peroralne primjene. Bioraspoloživost amoksicilina nakon peroralne primjene iznosi približno 70%. Vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi ( $T_{max}$ ) iznosi približno jedan sat.

U nastavku se navode farmakokinetički rezultati iz ispitivanja u kojem je amoksicilin u dozi od 250 mg triput na dan primjenjivan natašte skupinama zdravih dobrovoljaca.

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

U rasponu doza od 250 do 3000 mg, bioraspoloživost je linearna u odnosu na dozu (mjereno vrijednošću  $C_{max}$  i AUC-a). Istodobno uzimanje hrane ne utječe na apsorpciju.

Za eliminaciju amoksicilina može se primijeniti hemodijaliza.

### Distribucija

Približno 18% ukupnog amoksicilina u plazmi vezuje se za proteine, a prividni volumen distribucije iznosi približno 0,3 do 0,4 l/kg.

Amoksicilin je nakon intravenske primjene pronađen u žučnom mjehuru, abdominalnom tkivu, koži, masnom i mišićnom tkivu, sinovijskoj i peritonejskoj tekućini, žuči i gnoju. Amoksicilin se ne distribuira odgovarajuće u cerebrospinalnu tekućinu.

U ispitivanjima na životinjama nisu pronađeni dokazi značajnog zadržavanja tvari koje su potekle od lijeka u tkivima. Kao i većina penicilina, amoksicilin se može pronaći u majčinu mlijeku (vidjeti dio 4.6).

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

#### Biotransformacija

Amoksicilin se djelomično izlučuje u mokraću u obliku neaktivne peniciloične kiseline, u količinama koje odgovaraju 10 do 25% početne doze.

#### Eliminacija

Glavni put eliminacije amoksicilina je putem bubrega.

Amoksicilin ima srednje poluvrijeme eliminacije od približno jednog sata i srednji ukupan klirens od približno 25 l/sat u zdravih ispitanika. Približno 60 do 70% amoksicilina izluči se u neizmijenjenom obliku u mokraću tijekom prvih 6 sati nakon primjene jedne doze amoksicilina od 250 mg ili 500 mg. U različitim je ispitivanjima utvrđeno da se tijekom 24 sata u mokraću izluči 50-85% amoksicilina.

Istodobna primjena probenecida usporava izlučivanje amoksicilina (vidjeti dio 4.5.).

#### Dob

Poluvrijeme eliminacije amoksicilina slično je u djece u dobi od približno 3 mjeseca do 2 godine i starije djece i odraslih. U vrlo male djece (uključujući nedonošćad) lijek se tijekom prvog tjedna života ne smije primjenjivati više od dvaput na dan jer mehanizam bubrežne eliminacije nije još dovoljno razvijen. Budući da u starijih bolesnika postoji veća vjerojatnost smanjene bubrežne funkcije, treba pažljivo odabrati dozu, a bilo bi korisno nadzirati bubrežnu funkciju.

#### Spol

Nakon peroralne primjene amoksicilina zdravim muškarcima i ženama utvrđeno je da spol nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku amoksicilina.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Ukupan klirens amoksicilina iz seruma smanjuje se proporcionalno smanjenju bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije dozu treba primjenjivati uz oprez i treba redovito kontrolirati jetrenu funkciju.

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

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti amoksicilina.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

celuloza, mikrokristalična  
magnezijev stearat  
aspartam (E951)  
karmelozanatrij, umrežena  
manitol (E421)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
maltodekstrin

graškov škrob, hidroksipropilni, prethodno geliran  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
aroma breskve-marelice (sadrži benzil benzoat, etanol, sorbitol (E 420), sumporov dioksid (E 220))  
aroma naranče (sadrži benzilni alkohol).

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

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

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

16 tableta u (PVC/PVDC//AI) blisteru

20 tableta u (PVC/PVDC//AI) blisteru

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-326396791

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

27. listopada 2008./ 20. studenoga 2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

09. lipnja 2023.