

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

AMOKSICILIN Belupo 500 mg filmom obložene tablete  
AMOKSICILIN Belupo 1000 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg amoksicilina u obliku amoksicilin trihidrata.  
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1000 mg amoksicilina u obliku amoksicilin trihidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

AMOKSICILIN Belupo 500 mg filmom obložene tablete su bijele do krem boje, duguljaste, bikonveksne, s urezom na obje strane i karakterističnog mirisa.  
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

AMOKSICILIN Belupo 1000 mg filmom obložene tablete su bijele do krem boje, ovalne, bikonveksne, s urezom na obje strane i karakterističnog mirisa.  
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

- akutni bakterijski sinusitis
- akutna upala srednjeg uha
- akutni streptokokni tonzilitis i faringitis
- akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa
- izvanbolnički stečena upala pluća
- 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.

Amoksicilin 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 AMOKSICILIN Belupo 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.

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	Za teške infekcije: 750 mg do 1 g svakih 8 sati.
Akutni pijelonefritis	Akutni cistitis može se liječiti dozom od 3 g dvaput na dan tijekom jednoga dana.
Dentalni apsces praćen celulitisom koji se širi	
Akutni cistitis	
Akutna upala srednjeg uha	500 mg svakih 8 sati, 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 upala pluća	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.)	<u>Rani stadij</u> : 500 mg do 1 g svakih 8 sati do maksimalno 4 g/dan podijeljeno na pojedinačne doze, tijekom 14 dana (10 do 21 dan). <u>Kasni stadij</u> (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 AMOKSICILIN Belupo tabletama ili suspenzijom.

Za djecu mlađu od šest mjeseci preporučuje se amoksicilin suspenzija za pedijatrijsku primjenu.

Djeci tjelesne težine od 40 kg ili više treba propisati dozu za odrasle.

### Preporučene doze:

Indikacija <sup>+</sup>	Doza <sup>+</sup>
Akutni bakterijski sinusitis	20 do 90 mg/kg/dan, podijeljeno na pojedinačne doze*
Akutna upala srednjeg uha	
Izvanbolnički stečena upala pluća	
Akutni cistitis	
Akutni pijelonefritis	
Dentalni apsces praćen celulitisom koji se širi	40 do 90 mg/kg/dan, podijeljeno na pojedinačne doze*
Akutni streptokokni tonzilitis i faringitis	
Tifusna i paratifusna groznica	

Profilaksa endokarditisa	50 mg/kg peroralno, jednokratna doza 30 do 60 minuta prije zahvata
Lajmska bolest (vidjeti dio 4.4.)	<u>Rani stadij</u> : 25 do 50 mg/kg/dan podijeljeno na tri pojedinačne doze tijekom 10 do 21 dan. <u>Kasni stadij</u> (sistemska zahvaćenost): 100 mg/kg/dan podijeljeno na tri pojedinačne doze tijekom 10 do 30 dana.
<sup>†</sup> Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice za liječenje svake pojedine indikacije. <sup>*</sup> Režime doziranja dvaput na dan treba razmotriti samo kada se primjenjuje doza u gornjem dijelu raspona.	

**Starije osobe**

Nije potrebno prilagođavati dozu.

**Oštećenje bubrežne funkcije**

Brzina glomerularne filtracije (ml/min)	Odrasli i djeca tjelesne težine $\geq 40$ kg	Djeca tjelesne težine $< 40$ kg <sup>#</sup>
<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**

Amoksisicilin se iz cirkulacije može izlučiti hemodijalizom.

	Hemodijaliza
<b>Odrasli i djeca tjelesne težine <math>\geq 40</math> kg</b>	500 mg svakih 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>Djeca tjelesne težine <math>&lt; 40</math> 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 amoksisicilina je 500 mg/dan.

**Oštećenje funkcije jetre**

Primjenjivati uz oprez i nadzirati jetrenu funkciju u redovitim intervalima (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

**Način primjene**

Amoksisicilin je namijenjen za primjenu kroz usta.

Hrana ne utječe na apsorpciju lijeka AMOKSICILIN Belupo.

Tablete progutati uz čašu vode, ne smiju se drobiti i žvakati.

Terapija se može započeti parenteralno prema preporukama doziranja intravenske formulacije i nastaviti s oralnim pripravkom.

### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, bilo koji od penicilina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Teška trenutna 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. Vjerojatnije je da će te reakcije nastupiti u bolesnika koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti na penicilin i u bolesnika s atopijom. Ako dođe do alergijske reakcije, mora se prekinuti liječenje amoksicilinom i uvesti druga odgovarajuća terapija.

#### 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 putova 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 faktorima (npr. epileptičkim napadajima 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 bakterioidnog djelovanja amoksicilina na bakteriju koja uzrokuje lajmsku bolest, spirohetu *Borrelia burgdorferi*. Bolesnicima treba objasniti da je to česta i obično samoograničavajuća posljedica antibiotskog liječenja lajmske bolesti.

#### Prekomjerna 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 u 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 ocjenjivati 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 antikoagulacije (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

#### Kristaluriya

U bolesnika sa smanjenim izlučivanjem mokraće vrlo je rijetko primijećena kristaluriya, najčešće kod parenteralne terapije. Tijekom primjene visokih doza amoksicilina preporučuje se održavati odgovarajući unos tekućine i izlučivanje mokraće kako bi se smanjila vjerojatnost razvoja kristaluriye 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 enzimске metode određivanja uz pomoć glukoza-oksidadze.

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

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

#### Probenecid

Ne preporučuje se istodobna primjena probenecida. Probenecid smanjuje izlučivanje amoksicilina kroz bubrežne tubule. Istodobna primjena probenecida može rezultirati povišenim i produljenim koncentracijama 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 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 umanjiti izlučivanje metotreksata, što može uzrokovati povećanje toksičnosti.

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

### Trudnoća

Ispitivanja 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 povećan 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. Zbog toga se u dojenčeta mogu razviti proljev i gljivična infekcija sluznica, pa će možda trebati prekinuti dojenje. Amoksicilin se tijekom trudnoće 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, omaglica, 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	Moguće su 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, omaglica i konvulzije (vidjeti dio 4.4.).
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
<i>Podaci iz kliničkih ispitivanja</i>	
*često	Proljev i mučnina.
*manje često	Povraćanje.
<i>Podaci prikupljeni nakon stavljanja lijeka u promet</i>	
vrlo rijetko	Kolitis uzrokovan primjenom antibiotika (uključujući pseudomembranozni kolitis i hemoragijski kolitis, vidjeti dio 4.4.). Crni dlakavi jezik.
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
vrlo rijetko	Hepatitis i kolestatska žutica, umjereno povećanje razine AST-a i/ili ALT-a.
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
<i>Podaci iz kliničkih ispitivanja</i>	
*često	Kožni osip.
*manje često	Urtikarija i pruritus.
<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. Kristaluriya (vidjeti dijelove 4.4. i 4.9.).
* Incidencija tih nuspojava utvrđena je na temelju kliničkih ispitivanja u kojima je ukupno sudjelovalo približno 6000 odraslih i pedijatrijskih bolesnika liječenih amoksicilinom.	

#### 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:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi i znakovi predoziranja

Mogu se javiti gastrointestinalni simptomi (poput mučnine, povraćanja i proljeva) te poremećaj ravnoteže tekućina i elektrolita. Primijećena je kristaluriya uzrokovana primjenom amoksicilina, koja je u nekim slučajevima izazvala zatajenje bubrega. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili u 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 treba obratiti pozornost 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

Amoksisicilin je polusintetski penicilin (beta-laktamski antibiotik) koji inhibira jedan ili više enzima (koje se često naziva 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 amoksisicilin, spektar njegova djelovanja kada se primjenjuje samostalno ne obuhvaća organizme koji proizvode te enzime.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Vrijeme iznad minimalne inhibicijske koncentracije (T>MIK) smatra se najznačajnijom odrednicom djelotvornosti amoksisicilina.

#### Mehanizam rezistencije

Glavni mehanizmi rezistencije na amoksisicilin 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 amoksisicilin 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 stafilokoka proizvodi penicilinaze, koje su rezistentne na amoksisicilin. Izolati rezistentni na meticilin, uz



nekoliko iznimaka, rezistentni su na sve beta-laktamske lijekove.

<sup>3</sup>Osjetljivost na amoksisilin 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 amoksisilin 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.

<b><u>In vitro osjetljivost mikroorganizama na amoksisilin</u></b>
<b><u>Vrste koje su obično osjetljive</u></b>
<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 stafilocoki <i>Staphylococcus aureus</i> <sup>f</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptokoki iz skupine 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> <sup>†</sup>
<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> (mnogi sojevi bakterije <i>Bacteroides fragilis</i> su rezistentni)

Ostali:Vrste roda *Chlamydia*Vrste roda *Mycoplasma*Vrste roda *Legionella*<sup>†</sup>Prirodna umjerena osjetljivost u odsustvu stečenih mehanizama rezistencije.<sup>‡</sup>Gotovo su svi *S. aureus* 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 odgovarajuće ne distribuira 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 majčini 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 u starije djece i u 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 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**

#### Jezgra tablete:

magnezijev stearat  
povidon  
natrijev škroboglikolat, vrste A  
celuloza, mikrokristalična

#### Ovojnica tablete:

titanijev dioksid  
talk  
hipromeloza

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

AMOKSICILIN Belupo 500 mg filmom obložene tablete: 4 godine.  
AMOKSICILIN Belupo 1000 mg filmom obložene tablete: 3 godine.

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

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju.

**6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

16 (2x8) tableta u PVC/PVDC/Al blisteru.

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

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

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

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5  
48000 Koprivnica

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AMOKSICILIN Belupo 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-129860334  
AMOKSICILIN Belupo 1000 mg filmom obložene tablete: HR-H-614075640

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

Datum prvog odobrenja: 21. studeni 2013.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 29. ožujka 2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Ožujak, 2019.