

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amotaks, 500 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po rekonstrukcji, każde 5 ml zawiesiny doustnej zawiera 500 mg amoksycyliny (*Amoxicillinum*) (100 mg w 1 ml) w postaci amoksycyliny trójwodnej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza (około 2,6 g/5 ml), benzoesan sodu (25 mg/5 ml), glukoza (jako jeden ze składników aromatu truskawkowego i malinowego).

Pełny skład substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Granulat barwy białej lub żółtej; po dodaniu wody powstaje jednorodna zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Amotaks wskazany jest do leczenia następujących zakażeń u dzieci i dorosłych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

- Ostre bakteryjne zapalenie zatok
- Ostre zapalenie ucha środkowego
- Ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i zapalenie gardła
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli
- Pozaszpitalne zapalenie płuc
- Ostre zapalenie pęcherza moczowego
- Bezobjawowy bakteriomocz w okresie ciąży
- Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek
- Dur brzuszny i dur rzekomy
- Ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej
- Zakażenia związane z protezowaniem stawów
- Eradykacja *Helicobacter pylori*
- Choroba z Lyme

Amotaks jest również wskazany w zapobieganiu zapaleniu wsierdza.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Określając dawkę produktu Amotaks do stosowania w leczeniu poszczególnych zakażeń należy brać pod uwagę:

- przewidywane patogeny i ich prawdopodobną wrażliwość na środki przeciwbakteryjne (patrz punkt 4.4)
- ciężkość i umiejscowienie zakażenia
- wiek, masę ciała i czynność nerek pacjenta, jak podano poniżej.

Czas prowadzonego leczenia powinien być określany na podstawie rodzaju zakażenia i reakcji pacjenta na leczenie i powinien być możliwie jak najkrótszy. Niektóre zakażenia wymagają zastosowania dłuższego okresu leczenia (patrz punkt 4.4 odnośnie przedłużonego leczenia). Dawka zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

Produkt leczniczy Amotaks dostępny jest również w postaci tabletek o mocy 1 g, kapsułek o mocy 500 mg, tabletek, z których można sporządzać zawiesinę doustną, o mocy 500 mg, 750 mg, 1 g (Amotaks Dis).

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Wskazanie*	Dawka*
Ostre bakteryjne zapalenie zatok	250 mg do 500 mg co 8 godzin lub 750 mg do 1 g co 12 godzin
Bezobjawowy bakteriomocz w okresie ciąży	
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	
Ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej	W ciężkich zakażeniach 750 mg do 1 g co 8 godzin
Ostre zapalenie pęcherza moczowego	Ostre zapalenie pęcherza moczowego można leczyć dawką 3 g dwa razy na dobę przez jeden dzień.
Ostre zapalenie ucha środkowego	500 mg co 8 godzin, 750 mg do 1 g co 12 godzin W ciężkich zakażeniach 750 mg do 1 g co 8 godzin przez 10 dni
Ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i zapalenie gardła	
Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli	
Pozaszpitalne zapalenie płuc	500 mg do 1 g co 8 godzin
Dur brzuszny i dur rzekomy	500 mg do 2 g co 8 godzin
Zakażenia związane z protezowaniem stawów	500 mg do 1 g co 8 godzin
Zapobieganie zapaleniu wsierdza	2 g doustnie w pojedynczej dawce na 30 do 60 minut przed zabiegiem
Eradykacja <i>Helicobacter pylori</i>	750 mg do 1 g dwa razy na dobę w skojarzeniu z inhibitorem pompy protonowej (na przykład omeprazolem, lanzoprazolem) i innym antybiotykiem (na przykład klarytromycyną, metronidazolem) przez 7 dni
Choroba z Lyme (patrz punkt 4.4)	Wczesna postać: 500 mg do 1 g co 8 godzin do maksymalnej dawki 4 g na dobę w dawkach podzielonych przez 14 dni (10 do 21 dni) Późna postać (objawy układowe): 500 mg do 2 g co 8 godzin do maksymalnej dawki 6 g na dobę w dawkach podzielonych przez 10 do 30 dni
*Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące stosowania leków w poszczególnych wskazaniach.	

Dzieci o masie ciała < 40 kg

Dzieci można leczyć z zastosowaniem produktu Amotaks w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej, kapsułek, tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

U dzieci o masie ciała 40 kg lub większej należy stosować dawkę jak u dorosłych.

Zalecane dawkowanie

Wskazanie ⁺	Dawka ⁺
Ostre bakteryjne zapalenie zatok	20 do 90 mg/kg mc./dobę w dawkach podzielonych*
Ostre zapalenie ucha środkowego	
Pozaszpitalne zapalenie płuc	
Ostre zapalenie pęcherza moczowego	
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	
Ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej	
Ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i zapalenie gardła	40 do 90 mg/kg mc./dobę w dawkach podzielonych *
Dur brzuszny i dur rzekomy	100 mg/kg mc./dobę w trzech dawkach podzielonych
Zapobieganie zapaleniu wsierdza	50 mg/kg mc. doustnie w pojedynczej dawce na 30 do 60 minut przed zabiegiem
Choroba z Lyme (patrz punkt 4.4)	Wczesna postać: 25 do 50 mg/kg mc./dobę w trzech dawkach podzielonych przez 10 do 21 dni Późna postać (objawy układowe): 100 mg/kg mc./dobę w trzech dawkach podzielonych przez 10 do 30 dni
⁺ Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące stosowania leków w poszczególnych wskazaniach. [*] Schemat podawania w dwóch dawkach podzielonych należy brać pod uwagę jedynie w przypadku stosowania dawek z górnego zakresu.	

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności nerek

GFR [ml/min]	Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg	Dzieci o masie ciała < 40 kg [#]
większy niż 30	modyfikacja dawki nie jest konieczna	modyfikacja dawki nie jest konieczna
od 10 do 30	maksymalnie 500 mg dwa razy na dobę	15 mg/kg mc. podawane dwa razy na dobę (maksymalnie 500 mg dwa razy na dobę)
mniejszy niż 10	maksymalnie 500 mg/dobę	jedna dawka 15 mg/kg mc. podawana raz na dobę (maksymalnie 500 mg)
[#] W większości przypadków preferowane jest leczenie produktem do stosowania pozajelitowego.		

Pacjenci poddawani hemodializie

Amoksycylinę można usunąć z krążenia za pomocą hemodializy.

	Hemodializa
Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg	Jedna dawka 15 mg/kg mc. podawana raz na dobę. Przed hemodializą należy podać dodatkową dawkę 15 mg/kg mc. W celu przywrócenia stężenia antybiotyku we krwi należy podać kolejną dawkę 15 mg/kg mc. po zakończeniu hemodializy.

Pacjenci poddawani dializie otrzewnowej

Maksymalna dawka amoksyliny wynosi 500 mg na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas dawkowania i regularnie kontrolować czynność wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Sposób podawania

Amotaks jest przeznaczony do podawania doustnego.

Wchłanianie produktu Amotaks nie ulega zaburzeniu przy jednoczesnym przyjmowaniu posiłku.

Amotaks można przyjmować przed posiłkiem, w trakcie lub po posiłku.

Leczenie można rozpocząć od zastosowania postaci pozajelitowych zgodnie z zaleconym dawkowaniem dla postaci do podawania dożylnego i kontynuować podając amoksycylinę w postaci doustnej.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na penicylinę lub inne antybiotyki beta-laktamowe, takie jak cefalosporyny, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wystąpienie w przeszłości ciężkiej natychmiastowej reakcji nadwrażliwości (tj. anafilaksji) na inny lek beta-laktamowy (tj. cefalosporynę, karbapenem lub monobaktam).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Przed rozpoczęciem leczenia amoksycyliną niezbędne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego uprzednio występujących reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne leki beta-laktamowe (patrz punkty 4.3 i 4.8).

U pacjentów leczonych penicylinami notowano występowanie ciężkich reakcji uczuleniowych (w tym anafilaktoidalnych i ciężkich reakcji skórnych), sporadycznie zakończonych zgonem. Reakcje nadwrażliwości mogą prowadzić do rozwinięcia się zespołu Kounisa, czyli poważnej reakcji alergicznej, która może prowadzić do zawału serca (patrz punkt 4.8). Wystąpienie takich reakcji jest bardziej prawdopodobne u osób, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny oraz u osób z chorobami atopowymi. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy przerwać leczenie amoksycyliną i wdrożyć alternatywny stosowny sposób leczenia.

Zapalenie jelit indukowane lekami (ang. drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) raportowano głównie u dzieci otrzymujących amoksycylinę (patrz punkt 4.8). Jest to reakcja alergiczna, której wiodącym objawem są przewlekłe wymioty (1-4 godziny po przyjęciu leku), z jednoczesnym brakiem objawów alergii: skórnych lub oddechowych. Dalsze objawy mogą obejmować ból brzucha, biegunkę, niedociśnienie lub leukocytozę z neutrofilią. Raportowano ciężkie przypadki, w tym z progresją do wstrząsu.

Niewrażliwe drobnoustroje

Amoksycylina nie jest odpowiednia do stosowania w leczeniu niektórych rodzajów zakażeń, chyba że wcześniej określono patogen i wiadomo, że jest on wrażliwy lub podejrzewa się, że najbardziej prawdopodobny patogen będzie reagować na leczenie amoksycyliną (patrz punkt 5.1). Należy to wziąć pod uwagę, zwłaszcza gdy rozważane jest leczenie pacjentów z zakażeniami układu moczowego i ciężkimi zakażeniami ucha, nosa i gardła.

Drgawki

Drgawki mogą wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki, lub u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące (np. występowanie drgawek w przeszłości, leczona padaczka lub zaburzenia oponowe (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować do stopnia niewydolności (patrz punkt 4.2).

Reakcje skórne

Uogólniony rumień z krostkami i gorączką, występujący na początku leczenia, może być objawem ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. acute generalised exanthemous pustulosis) (patrz punkt 4.8). Jeśli taka reakcja wystąpi, konieczne jest odstawienie amoksycyliny i jest przeciwwskazane wszelkie dalsze podawanie amoksycyliny. Należy unikać stosowania amoksycyliny, jeśli podejrzewa się mononukleozę zakaźną, ponieważ u pacjentów z mononukleozą zakaźną stwierdzono związek pomiędzy występowaniem odropodobnych wysypek, a zastosowaniem amoksycyliny.

Reakcja Jarischa-Herxheimera

Podczas stosowania amoksycyliny w leczeniu choroby z Lyme może wystąpić reakcja Jarischa-Herxheimera (patrz punkt 4.8). Wynika ona z bezpośredniego, bakteriobójczego działania amoksycyliny na komórki bakterii *Borrelia burgdorferi*, wywołującej chorobę z Lyme. Należy uświadomić pacjentowi, że jest to częsta i zazwyczaj ustępująca samoistnie konsekwencja stosowania antybiotyku w leczeniu choroby z Lyme.

Nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych

Długotrwałe stosowanie może czasami powodować nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych.

Podczas stosowania prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia jelita grubego, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest, aby wziąć pod uwagę to rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpiła biegunka w trakcie lub po zakończeniu podawania jakiegokolwiek antybiotyku. Jeśli wystąpi zapalenie jelita grubego związane z antybiotykiem, należy natychmiast odstawić amoksycylinę, przeprowadzić badanie lekarskie pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit.

Długotrwałe leczenie

W czasie długotrwałego leczenia zaleca się okresowe badania czynności narządów wewnętrznych, w tym nerek, wątroby i układu krwiotwórczego. Obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz zmiany w morfologii krwi (patrz punkt 4.8).

Leki przeciwzakrzepowe

U pacjentów otrzymujących amoksycylinę rzadko notowano wydłużenie czasu protrombinowego. Podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych należy prowadzić odpowiednie kontrole. Może być konieczna modyfikacja dawek doustnych leków przeciwzakrzepowych w celu utrzymania właściwego zmniejszenia krzepliwości krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Krystaluria

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wydalanego moczu bardzo rzadko obserwowano krystalurię (obejmującą ostre uszkodzenie nerek), szczególnie podczas leczenia parenteralnego. Podczas podawania dużych dawek amoksycyliny, zaleca się zapewnienie odpowiedniej podaży płynów i wydalania moczu, aby zminimalizować możliwość tworzenia się kryształków amoksycyliny w moczu. U pacjentów z cewnikiem w pęcherzu moczowym, należy regularnie sprawdzać drożność cewnika (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Wpływ na testy diagnostyczne

Zwiększone stężenie amoksycyliny w surowicy krwi i w moczu może wpływać na wyniki niektórych testów laboratoryjnych. Duże stężenie amoksycyliny w moczu może prowadzić do występowania fałszywie dodatnich wyników testów prowadzonych metodami chemicznymi.

Jeśli w czasie leczenia amoksycyliną oznacza się glukozę w moczu, należy stosować metody enzymatyczne z zastosowaniem oksydazy glukozowej.

Amoksycylina może zaburzać wynik testów oznaczających stężenie estriolu u kobiet w ciąży.

Produkt leczniczy Amotaks w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera glukozę. Produkt leczniczy Amotaks zawiera glukozę jako jeden ze składników aromatu truskawkowego i malinowego. Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Amotaks w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera sacharozę. Produkt leczniczy Amotaks zawiera około 2,6 g sacharozy w 5 ml zawiesiny. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Biorąc pod uwagę schemat dawkowania przedstawiony w punkcie 4.2 maksymalna ilość sacharozy, która może być podana pacjentowi w maksymalnej dawce jednorazowej wynosi 15927 mg, zaś w maksymalnej dawce dobowej 31854 mg. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Produkt leczniczy Amotaks w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera benzoesan sodu (E 211).

Produkt leczniczy Amotaks zawiera 25 mg benzoesanu sodu (E 211) w 5 ml zawiesiny.

Zwiększona bilirubinemia występująca w następstwie wypierania z albuminy może zwiększać ryzyko żółtaczki u noworodków, która może rozwinąć się w żółtaczkę jąder podkorowych mózgu (złogi niesprężonej bilirubiny w tkance mózgowej).

Biorąc pod uwagę schemat dawkowania przedstawiony w punkcie 4.2 maksymalna ilość benzoesanu sodu, która może być podana pacjentowi w maksymalnej dawce jednorazowej wynosi 150 mg, zaś w maksymalnej dawce dobowej 300 mg.

Produkt leczniczy Amotaks w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera sól. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 5 ml przygotowanej zawiesiny doustnej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy w maksymalnej dawce jednorazowej zawiera 72,14 mg sodu co odpowiada 3,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy w maksymalnej dawce dobowej zawiera 144,28 mg sodu co odpowiada 7,2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy w maksymalnej dawce dobowej jest uważany jako lek z wysoką zawartością sodu. Ma to szczególne znaczenie w przypadku pacjentów na diecie ubogosodowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Probenecyd

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania probenecydu. Probenecyd zmniejsza nerkowe wydzielanie kanalikowe amoksycyliny. Jednoczesne stosowanie probenecydu może powodować zwiększone i długo utrzymujące się stężenie amoksycyliny we krwi.

Allopyrynol

Podawanie allopyrynolu w czasie leczenia amoksycyliną może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia skórnych reakcji alergicznych.

Tetracykliny

Tetracykliny i inne leki bakteriostatyczne mogą wpływać na bakteriobójcze działanie amoksycyliny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Doustne leki przeciwzakrzepowe i antybiotyki z grupy penicylin były szeroko stosowane w leczeniu, bez doniesień o interakcjach. Jednak w literaturze są opisane przypadki zwiększania się międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u leczonych acenokumarolem lub warfaryną pacjentów, u których zastosowano leczenie amoksycyliną. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie, należy ściśle kontrolować czas protrombinowy lub INR po rozpoczęciu lub zakończeniu stosowania amoksycyliny. Ponadto może być konieczna modyfikacja dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicyliny mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu, co może powodować zwiększenie jego toksyczności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na reprodukcję. Ograniczone dane dotyczące stosowania amoksycyliny u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych. Amoksycylina może być stosowana u kobiet w ciąży jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają ryzyko związane z leczeniem.

Karmienie piersią

Amoksycylina przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach, co może stanowić ryzyko wystąpienia uczulenia u oseska. W rezultacie, może wystąpić biegunka i zakażenie grzybicze błon śluzowych u karmionego piersią dziecka, w związku z tym może być konieczne zaprzestanie karmienia piersią. Amoksycylinę można stosować w czasie karmienia piersią jedynie po przeprowadzeniu przez lekarza prowadzącego oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Płodność

Brak danych na temat wpływu amoksycyliny na płodność u ludzi. Badania nad rozrodczością u zwierząt wykazały brak wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak mogą wystąpić działania niepożądane (np. reakcje alergiczne, zawroty głowy, drgawki), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są biegunka, nudności i wysypka skórna.

Działania niepożądane opisane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu amoksycyliny do obrotu przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Następującą terminologię zastosowano w celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych:

bardzo często ($\geq 1/10$)
 często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
 niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)
 rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)
 bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)
 częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo rzadko	Kandydoza skóry i błon śluzowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	Przemijająca leukopenia (w tym ciężka neutropenia lub agranulocytoza), przemijająca małopłytkowość i niedokrwistość hemolityczna. Wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Ciężkie reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja, zespół choroby posurowiczej i alergiczne zapalenie naczyń (patrz punkt 4.4).
Częstość nieznana	Reakcja Jarischa-Herxheimera (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo rzadko	Hiperkineza, zawroty głowy i drgawki (patrz punkt 4.4).
Częstość nieznana	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Zaburzenia serca	
Częstość nieznana	Zespół Kounisa
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Dane z badań klinicznych</i>	
*Często	Biegunka i nudności
*Niezbyt często	Wymioty
<i>Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu</i>	
Bardzo rzadko	Związane z antybiotykiem zapalenie jelita grubego (w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego oraz krwotoczne zapalenie jelita grubego, patrz punkt 4.4). Czarny, włochaty język. Odnotowywano powierzchniowe przebarwienie zębów [#] .
Częstość nieznana	Zapalenie jelit indukowane lekami
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby i żółtaczka zastoinowa, niewielkie zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Dane z badań klinicznych</i>	
*Często	Wysypka skórna
*Niezbyt często	Pokrzywka i świąd
<i>Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu</i>	
Bardzo rzadko	Reakcje skórne, takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pęcherzowe i złuszczone zapalenie skóry oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) (patrz punkt 4.4) i polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS).
Częstość nieznana	Linijna IgA dermatoza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek
Częstość nieznana	Krystaluria – obejmująca ostre uszkodzenie nerek (patrz punkty 4.4 i 4.9 Przedawkowanie)

* Częstość występowania tych działań niepożądanych oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych obejmujących około 6000 pacjentów dorosłych i pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przyjmujących amoksycylinę.

Odnotowywano powierzchniowe przebarwienie zębów u dzieci. Dobra higiena jamy ustnej może pomóc w zapobieganiu przebarwieniu zębów, które zazwyczaj można usunąć przez szczotkowanie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania

Mogą wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego (takie jak nudności, wymioty i biegunka) i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej. Obserwowano tworzenie się kryształków amoksycyliny w moczu (krystaluria), w niektórych przypadkach prowadzące do niewydolności nerek (patrz punkt 4.4). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki mogą wystąpić drgawki (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Leczenie zatrucia

Objawy ze strony przewodu pokarmowego można leczyć objawowo, ze zwróceniem szczególnej uwagi na równowagę wodno-elektrolitową.

Amoksycylinę można usunąć z krążenia za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: penicyliny o szerokim spektrum działania.

Kod ATC: J01CA04

Mechanizm działania

Amoksycylina jest półsyntetyczną penicyliną (antybiotyk beta-laktamowy), która hamuje aktywność jednego lub więcej enzymów (często zwanych białkami wiążącymi penicylinę, PBP – ang. penicillin-binding proteins) w szlaku biosyntezy bakteryjnego peptydoglikanu, będącego integralnym strukturalnym składnikiem ściany komórkowej bakterii. Zahamowanie syntezy peptydoglikanu prowadzi do osłabienia ściany komórki, po czym następuje zazwyczaj liza komórki i śmierć bakterii.

Amoksycylina podlega rozkładowi przez beta-laktamazy wytwarzane przez bakterie odporne i dlatego zakres działania samej amoksycyliny nie obejmuje organizmów, które wytwarzają te enzymy.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Czas powyżej minimalnego stężenia hamującego ($T > MIC$) jest uznawany za główny wyznacznik skuteczności amoksycyliny.

Mechanizmy oporności

Głównymi mechanizmami oporności na amoksycylinę są:

- unieczynnienie przez beta-laktamazy bakteryjne;
- zmiana struktury białek PBP, co zmniejsza powinowactwo leku przeciwbakteryjnego do miejsca docelowego.

Nieprzepuszczalność błony komórkowej bakterii lub mechanizmy pompy wyrzutowej mogą wywoływać oporność bakterii lub przyczyniać się do jej wystąpienia, szczególnie u bakterii Gram-ujemnych.

Wartości graniczne

Wartości graniczne MIC amoksycyliny zostały określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) wersja 5.0.

Drobnoustrój	Wartości graniczne MIC [mg/l]	
	Wrażliwy ≤	Oporny >
<i>Enterobacteriaceae</i>	8 ¹	8
<i>Staphylococcus spp.</i>	2 ²	2 ²
<i>Enterococcus spp.</i> ³	4	8
<i>Streptococcus</i> grupy A, B, C i G	4 ⁴	4 ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 ⁵	5 ⁵
Paciorkowce zieleniejące	0,5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 ⁶	2 ⁶
<i>Moraxella catarrhalis</i>	7 ⁷	7 ⁷
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,125	1
Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie, z wyjątkiem <i>Clostridioides difficile</i> ⁸	4	8
Beztlenowe bakterie Gram-ujemne ⁸	0,5	2
<i>Helicobacter pylori</i>	0,125 ⁹	0,125 ⁹
<i>Pasteurella multocida</i>	1	1
Wartości graniczne niezależne od gatunku ¹⁰	2	8

¹ Dzięki szczepy *Enterobacteriaceae* są klasyfikowane jako wrażliwe na aminopenicyliny. Niektóre kraje wolą klasyfikować dzikie izolaty *E. coli* i *P. mirabilis* jako średniowrażliwe. W takim przypadku należy używać wartości granicznych (MIC) $S \leq 0,5$ mg/l.

² Większość gronkowców wytwarza penicylinazy, więc jest oporna na amoksycylinę. Szczepy odporne na metycylinę są, z kilkoma wyjątkami, odporne na wszystkie beta-laktamy.

³ O wrażliwości na amoksycylinę wnioskuje się na podstawie wrażliwości na ampicylinę.

⁴ O wrażliwości paciorkowców z grup A, B, C i G na penicyliny wnioskuje się na podstawie wrażliwości na benzylopenicylinę.

⁵ Wartości graniczne odnoszą się jedynie do szczepów nie-meningokokowych. W zakażeniach szczepami klasyfikowanymi jako średniowrażliwe na ampicylinę należy unikać leczenia doustnymi postaciami amoksycyliny. O wrażliwości wnioskuje się na podstawie wartości granicznych MIC dla ampicyliny.

⁶ Wartości graniczne wyznaczono na podstawie podawania dożylnego. Szczepy wytwarzające beta-laktamazy należy uznawać za odporne.

⁷ Bakterie wytwarzające beta-laktamazy należy uznawać za odporne.

⁸ O wrażliwości na amoksycylinę wnioskuje się na podstawie wrażliwości na benzylopenicylinę.

⁹ Wartości graniczne wyznaczono na podstawie epidemiologicznych wartości granicznych (ang. epidemiological cut-off values, ECOFF), rozróżniających szczepy dzikie od szczepów ze zmniejszoną wrażliwością.

¹⁰ Wartości graniczne niezależne od gatunku wyznaczono na podstawie dawek co najmniej 0,5 g podawanych 3 lub 4 razy na dobę (1,5 do 2 g na dobę).

Częstość występowania oporności wybranych gatunków może zmieniać się z upływem czasu i być różna w różnych rejonach geograficznych. Należy odnieść się do lokalnych danych dotyczących oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, należy zasięgnąć opinii specjalistycznej, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że przydatność leku jest wątpliwa, przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń.

Wrażliwość drobnoustrojów na amoksycylinę <i>in vitro</i>
Gatunki zwykle wrażliwe
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> Paciorkowce beta-hemolizujące (grupy A, B, C i G) <i>Listeria monocytogenes</i>
Gatunki, u których może wystąpić problem oporności nabytej
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</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>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> Gronkowce koagulazo-ujemne <i>Staphylococcus aureus</i> [‡] <i>Streptococcus pneumoniae</i> Paciorkowce zieleniące
<u>Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Clostridium spp.</i>
<u>Beztlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Fusobacterium spp.</i>
<u>Inne</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
Drobnoustroje z opornością naturalną[†]
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie:</u> <i>Enterococcus faecium</i> [†]
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i>
<u>Beztlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Bacteroides spp.</i> (wiele szczepów <i>Bacteroides fragilis</i> jest opornych).
<u>Inne</u> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Legionella spp.</i>

† Naturalnie średniowrażliwe przy braku nabytego mechanizmu oporności.

‡ Niemal wszystkie *S. aureus* są odporne na amoksycylinę z powodu wytwarzania penicylinaz. Dodatkowo, wszystkie szczepy odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amoksycylina całkowicie dysocjuje w wodnych roztworach w zakresie fizjologicznego pH. Szybko i dobrze wchłania się po podaniu doustnym. Biodostępność amoksycyliny po podaniu doustnym wynosi około 70%. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi około 1 godziny.

Poniżej przedstawiono parametry farmakokinetyczne z badania, w którym 250 mg amoksycyliny podawano trzy razy na dobę, na czczo, grupie zdrowych ochotników.

C_{max}	T_{max}^*	$AUC_{(0-24 \text{ godz.})}$	$T_{1/2}$
[$\mu\text{g/ml}$]	[h]	[$\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$]	[h]
$3,3 \pm 1,12$	1,5 (1,0-2,0)	$26,7 \pm 4,56$	$1,36 \pm 0,56$
* Mediana (zakres)			

W zakresie dawek od 250 do 3000 mg biodostępność przebiega liniowo proporcjonalnie do dawki (mierzona jako C_{max} i AUC) Wchłanianie nie jest zaburzone przez jednoczesne przyjmowanie posiłku.

Amoksycylinę można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

Dystrybucja

Z całkowitej ilości leku w osoczu około 18% amoksycyliny jest związane z białkami. Objętość dystrybucji wynosi około 0,3 do 0,4 l/kg.

Po podaniu dożylnym amoksycylinę wykryto w pęcherzyku żółciowym, w tkankach narządów jamy brzusznej, skórze, tkance tłuszczowej, mięśniach, w płynie maziowym, płynie otrzewnowym, żółci i ropie. Amoksycylina nie przenika wystarczająco do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na znaczącą retencję tkankową pochodnych leku. Amoksycylinę, podobnie jak większość penicylin, można wykryć w mleku kobiecym (patrz punkt 4.6).

Wykazano, że amoksycylina przenika przez łożysko (patrz punkt 4.6).

Metabolizm

Amoksycylina jest częściowo wydalana z moczem w postaci nieczynnego kwasu penicylinowego w ilościach odpowiadających od 10 do 25% początkowej dawki amoksycyliny.

Eliminacja

Amoksycylina jest wydalana z organizmu głównie przez nerki.

U osób zdrowych średni okres półtrwania amoksycyliny w fazie eliminacji wynosi około 1 godziny, a średni klirens całkowity około 25 l/godzinę. Około 60 do 70% amoksycyliny jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem w czasie pierwszych 6 godzin od podania pojedynczej dawki 250 mg lub 500 mg. W różnych badaniach stwierdzono, że w czasie 24 godzin 50-85% amoksycyliny było wydalone z moczem.

Jednoczesne podanie probenecydu opóźnia wydalanie amoksycyliny (patrz punkt 4.5).

Wiek

Okres półtrwania amoksycyliny w fazie eliminacji u dzieci w wieku od 3 miesięcy do 2 lat jest podobny do uzyskiwanego u dzieci starszych i u dorosłych. U bardzo małych dzieci (w tym u wcześniaków) w pierwszym tygodniu życia nie należy podawać leku częściej niż dwa razy na dobę z powodu niedojrzałości nerkowej drogi wydalania. U pacjentów w podeszłym wieku prawdopodobieństwo

zmniejszonej czynności nerek jest większe, dlatego należy starannie dobierać dawki i przydatne może być kontrolowanie czynności nerek.

Płeć

Po podaniu doustnym amoksycyliny zdrowym mężczyznom i kobietom nie stwierdzono znaczącego wpływu płci na jej farmakokinetykę.

Zaburzenia czynności nerek

Całkowity klirens amoksycyliny z surowicy zmniejsza się proporcjonalnie do zmniejszającej się wydolności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy podczas dawkowania zachować ostrożność, i regularnie kontrolować czynność wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczego działania amoksycyliny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Guma guar

Sacharoza

Sodu benzoesan

Cytrynian trójsodowy bezwodny

Symetykon

Aromat truskawkowy [maltodekstryna, glukoza, guma arabska (E 414), pektyna (E 440)]

Aromat malinowy [maltodekstryna, glukoza, guma arabska (E 414), pektyna (E 440)]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

3 lata

Sporządzona zawiesina doustna

Nie dłużej niż 14 dni (w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Granulat - przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od wilgoci.

Zawiesina doustna - patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka o pojemności 100 ml ze szkła sodowo-wapniowo-krzemowego III klasy hydrolitycznej, koloru bursztynowego wraz z łyżeczką miarową (PS) z podziałką umożliwiającą aplikację 1,25 ml, 2,5 ml i 5 ml oraz dozownikiem strzykawkowym (cylinder: LDPE, tłok: PS) z nakrętką mocującą (LDPE) lub z adapterem (PE), umożliwiającym aplikację do 5 ml zawiesiny z dokładnością do 0,1 ml w tekturowym pudełku.

Butelka o pojemności 200 ml ze szkła sodowo-wapniowo-krzemowego III klasy hydrolitycznej, koloru bursztynowego wraz z łyżeczką miarową (PS) z podziałką umożliwiającą aplikację 1,25 ml, 2,5 ml i 5 ml oraz dozownikiem strzykawkowym (cylinder: LDPE, tłok: PS) z adapterem (PE), umożliwiającym aplikację do 5 ml zawiesiny z dokładnością do 0,1 ml w tekturowym pudełku.

Butelki o pojemności 100 ml zawierają po 39,2 g granulatu.

Butelki o pojemności 200 ml zawierają po 65,3 g granulatu.

Butelki oklejone są etykietą z kreską oznaczającą objętość odpowiednio 60 ml i 100 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Sporządzanie zawiesiny

Przed użyciem należy sprawdzić, czy zabezpieczenie korka nie zostało naruszone.

Przed dodaniem wody należy wstrząsnąć butelką z lekiem w celu rozluźnienia granulatu.

Butelka zawierająca 39,2 g proszku, o pojemności 100 ml

Do butelki z granulem dodać przegotowanej, ostudzonej wody do kreski zaznaczonej na etykiecie (34 ml). Wstrząsać do uzyskania jednorodnej zawiesiny. Po odstawieniu (opadnięciu piany), jeśli trzeba, dopełnić wodą do kreski. Otrzymuje się 60 ml zawiesiny.

Butelka zawierająca 65,3 g proszku, o pojemności 200 ml

Do butelki z granulem dodać przegotowanej, ostudzonej wody do kreski zaznaczonej na etykiecie (57 ml). Wstrząsać do uzyskania jednorodnej zawiesiny. Po odstawieniu (opadnięciu piany), jeśli trzeba, dopełnić wodą do kreski. Otrzymuje się 100 ml zawiesiny.

Butelkę z przygotowaną zawiesiną wstrząsnąć dobrze przed każdym podaniem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17011

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.06.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.08.2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**