

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hiconcil, 250 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml sporządzonej zawiesiny zawiera 287 mg amoksycyliny trójwodnej, co odpowiada 250 mg amoksycyliny (*Amoxicillinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

5 ml sporządzonej zawiesiny (jedna łyżeczka miarowa) zawiera 8,5 mg aspartamu (E 951), 7,1 mg sodu benzoesanu (E 211) i około 0,15 mg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
Biały lekko żółtawy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hiconcil 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;
- zaostrenie 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.

Hiconcil 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 leczniczego Hiconcil do stosowania w leczeniu poszczególnych zakażeń należy brać pod uwagę:

- przewidywane patogeny i ich prawdopodobną wrażliwość na leki 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. W niektórych zakażeniach konieczne jest zastosowanie dłuższego okresu leczenia (patrz punkt 4.4 odnośnie przedłużonego leczenia).

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 ciąży | |
| Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek | W ciężkich zakażeniach 750 mg do 1 g co 8 godzin |
| Ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej | |
| 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 |
| Ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i zapalenie gardła | W ciężkich zakażeniach 750 mg do 1 g co 8 godzin przez 10 dni |
| 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 wsierdzia | 2 g doustnie, pojedyncza dawka 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 (np. omeprazolem, lanzoprazolem) i innym antybiotykiem (np. 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 i młodzież

Dzieci o masie ciała <40 kg

Dzieci można leczyć z zastosowaniem produktu leczniczego Hiconcil postaci kapsułek lub proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Hiconcil w postaci zawiesiny jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.

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./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 wsierdzia | 50 mg/kg mc. doustnie, pojedyncza dawka 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 |
| <p>⁺ Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące stosowania leków w poszczególnych wskazaniach.</p> <p>* Schemat podawania w dwóch dawkach podzielonych należy brać pod uwagę jedynie w przypadku stosowania dawek z górnego zakresu.</p> | |

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 |
| 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

Amoksyicylinę 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 amoksyicyliny 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

Podanie doustne.

Wchłanianie amoksycyliny nie ulega zaburzeniu przy jednoczesnym przyjmowaniu 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 substancję czynną, na którąkolwiek z penicylin 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).

Notowano występowanie ciężkich, sporadycznie zakończonych zgonem, reakcji uczuleniowych (w tym reakcję anafilaktyczną i ciężkie reakcje skórne) u pacjentów leczonych penicylinami. Reakcje nadwrażliwości mogą prowadzić do rozwinięcia się zespołu Kounisa, czyli poważnej reakcji alergicznej, która może prowadzić do zawału mięśnia sercowego (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 sposób leczenia.

Zapalenie jelit indukowane lekami (ang. *drug-induced enterocolitis syndrome*, DIES) zgłaszano 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. Zgłaszano ciężkie przypadki, w tym z progresją do wstrząsu.

Niewrażliwe drobnoustroje

Amoksycyлина 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 (ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP) (patrz

punkt 4.8). Jeśli taka reakcja wystąpi, konieczne jest odstawienie amoksycyliny i przeciwwskazane jest 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 poinformować pacjenta, 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 wszystkich 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 punkt 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 na stężenie estriolu u kobiet w ciąży.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera aspartam (E 951). 5 ml sporządzonej zawiesiny (jedna łyżeczka miarowa) zawiera 8,5 mg aspartamu. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z

fenyloketonurią. Brak klinicznych i nieklinicznych danych dotyczących stosowania aspartamu u niemowląt poniżej 12. tygodnia życia.

Ten produkt leczniczy zawiera sodu benzoesan (E 211). 5 ml sporządzonej zawiesiny (jedna łyżeczka miarowa) zawiera 7,1 mg sodu benzoesanu. Sodu benzoesan może zwiększać ryzyko żółtaczki u noworodków (do 4. tygodnia życia).

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (E 420). 5 ml sporządzonej zawiesiny (jedna łyżeczka miarowa) zawiera około 0,15 mg sorbitolu. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej dawce to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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.

Allopurynol

Podawanie allopurynolu 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 pacjentów przyjmujących acenokumarol lub warfarynę, u których zastosowano leczenie amoksycyliną. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie, należy uważnie 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 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 wrodzonych wad rozwojowych. Amoksycylina może być stosowana u kobiet w ciąży jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko związane z leczeniem.

Karmienie piersią

Amoksycylina przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach, co może stanowić ryzyko wystąpienia uczulenia u dziecka. 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 zgłaszane w czasie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu amoksycyliny do obrotu są przedstawione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

W celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą terminologię:

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 i agranulocytoza), przemijająca trombocytopenia 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 zapalenia naczyń (patrz punkt 4.4) |
| Częstość nieznana | Reakcja Jarischa-Herxheimera (patrz punkt 4.4) |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Bardzo rzadko | Hiperkinezyja, 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 żółtaczką zastoinową 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, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP) (patrz punkt 4.4) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS</i>). |
| 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) |
| * 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 amoksyycylinę. # 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 amoksyycyliny 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 punkt 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 jeden lub więcej enzymów (często zwanych białkami wiążącymi penicylinę, PBP - ang. *penicillin-binding proteins*) w szlaku biosyntezy bakteryjnego peptydoglikanu, będącego integralnym strukturalnym składnikiem ściany komórki bakteryjnej. 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 |
| <i>Enterococcus spp.</i> ³ | 4 | 8 |
| Streptococcus grupy A, B, C i G | - ⁴ | - ⁴ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | - ⁵ | - ⁵ |
| Paciorkowce zieleniące | 0,5 | 2 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 2 ⁶ | 2 ⁶ |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | - ⁷ | - ⁷ |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | 0,125 | 1 |
| Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie, z wyjątkiem <i>Clostridium 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 Dzikie szczepy *Enterobacteriaceae* są klasyfikowane jako wrażliwe na aminopenicyliny. Niektóre kraje wolą klasyfikować dzikie izolaty *E. coli* i *P. mirabilis* jako średnio odporne. W takim przypadku należy używać wartości granicznej (MIC) $S \leq 0,5$ mg/l.

² Większość gronkowców wytwarza penicylinazy, więc są odporne 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 innych niż meningokoki. Dla izolatów klasyfikowanych jako średnio odporne 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 beta-laktamazo-dodatnie 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*, ECOFFs), rozróżniających szczepy dzikie od tych 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/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> |
| Szczepy 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> |
| [†] Naturalna pośrednia wrażliwość i brak nabytego mechanizmu oporności. [‡] Niemal wszystkie <i>S. aureus</i> są odporne na amoksycylinę z powodu wytwarzania penicylinaz. Dodatkowo, wszystkie szczepy odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę. |

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amoksycyлина 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 (0-24h) | $T_{1/2}$ |
|----------------------|---------------|------------------------|-----------------|
| [$\mu\text{g/ml}$] | [h] | [$\mu\text{g h/ml}$] | [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 od 250 do 3 000 mg biodostępność przebiega liniowo proporcjonalnie do dawki (mierzona jako C_{max} i AUC). Wchłanianie nie jest zaburzone przez jednoczesne przyjmowanie posiłku.

Amoksycylinę można usunąć 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. Amoksycyлина 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 amoksycyлина przenika przez łożysko (patrz punkt 4.6).

Metabolizm

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

Eliminacja

Główną drogą wydalania amoksycyliny są nerki.

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

Płeć

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

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie 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 rakotwórczości amoksycyliny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aromat cytrynowy w proszku (sorbitol)
Aromat brzoskwiniowo-morelowy w proszku (sorbitol)
Kwas cytrynowy
Sodu benzoesan
Aspartam
Talk
Sodu cytrynian bezwodny
Aromat pomarańczowy w proszku
Guaru galaktomannan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krzemu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej: 3 lata
Gotowa zawiesina: 14 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej:
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Gotowa zawiesina:
Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka szklana barwy oranżowej zawierająca proszek do przygotowania 100 ml zawiesiny, zamknięta zakrętką z PP/PE z uszczelnieniem (o składzie: tektura/papier/folia poliestrowa/wosk/papier/folia aluminiowa/Surlyn) zabezpieczającą przed dostępem dzieci i zabezpieczeniem gwarancyjnym w tekturowym pudełku.

Do opakowania dołączona jest plastikowa łyżeczka.

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

Do przygotowania 100 ml zawiesiny (250 mg/5 ml) należy zawsze używać przegotowanej i ochłodzonej wody.

Butelkę należy najpierw odwrócić dnem do góry i lekko wstrząsnąć, aby rozproszyć proszek. W celu przygotowania zawiesiny należy napełnić butelkę wodą do około połowy wysokości poniżej kreski zaznaczonej na butelce. Zamknąć butelkę i od razu wstrząsnąć, aż do pełnego rozmieszania proszku. Odczekać chwilę i po opadnięciu piany powoli uzupełnić wodą do kreski zaznaczonej na butelce i ponownie energicznie wstrząsnąć. Butelkę należy energicznie wstrząsnąć przed każdym użyciem zawiesiny.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0836

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 marca 1992 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 października 2013 r.

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