CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duomox 250 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Duomox 375 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Duomox 500 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Duomox 750 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
Duomox 1 g tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 250 mg, 375 mg, 500 mg, 750 mg lub 1 g amoksycyliny w postaci amoksycyliny trójwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej

Białe lub prawie białe, podłużne tabletki z logo i oznaczeniem ‘232’ (250 mg), ‘233’ (375 mg), ‘234’ (500 mg), ‘235’ (750 mg) lub ‘236’ (1 g) po jednej stronie oraz linią podziału po drugiej stronie. Linia podziału nie służy do podziału tabletki na równe dawki i jest umieszczona na tabletce ze względów estetycznych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Duomox 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

Duomox jest również wskazany w zapobieganiu zapaleniu wsierdzia.
Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Określając dawkę produktu Duomox 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. Niektóre zakażenia wymagają zastosowania 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 W ciężkich zakażeniach 750 mg do 1 g co 8 godzin Ostre zapalenie pęcherza moczowego można leczyć dawką 3 g dwa razy na dobę przez jeden dzień
Bezobjawowy bakteriomocz w okresie ciąży	
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	
Ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej	
Ostre zapalenie pęcherza moczowego	
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 wsierdzia	2 g doustnie, pojedyncza dawka na 30 do 60 minut przed zabiegiem
Eradykacja *Helicobacter pylori*	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

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 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
[+]Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące stosowania leków w poszczególnych wskazaniach. *Schemat podawania dwa razy na dobę należy brać pod uwagę jedynie w przypadku stosowania większych dawek z 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
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 amoksycyliny 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

Duomox jest przeznaczony do podawania doustnego.

Wchłanianie produktu Duomox nie ulega zaburzeniu przy jednoczesnym przyjmowaniu posiłku.

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

Tabletkę do sporządzania zawiesiny doustnej należy umieścić w szklance wody i dobrze zamieszać aż do równomiernego rozmieszania. Mieszaninę należy wypić natychmiast po przygotowaniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na amoksycylinę, na którąkolwiek z penicylin lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wystąpienie w przeszłości ciężkiej natychmiastowej reakcji nadwrażliwości (np. 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-inducted 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 mikroorganizmy

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 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 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.

Obecność amoksycyliny może zaburzać wynik testów na stężenie estriolu u kobiet w ciąży.

Duomox zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę do sporządzania zawiesiny doustnej, to znaczy lek 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 działanie bakteriobójcze amoksycyliny.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Doustne leki przeciwzakrzepowe i antybiotyki z grupy penicylin były szeroko stosowane w lecznictwie, bez doniesień o interakcjach. Jednakże 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 powodując możliwość zwiększenia 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 obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednak mogą wystąpić działania niepożądane (np. reakcje alergiczne, zawroty głowy, drgawki), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 są przedstawione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Następującą terminologię zastosowano w celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych:

Bardzo często (≥1/10)
Często (≥1/100 do <1/10)
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
Rzadko (≥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	Hiperkinezja, zawroty głowy i drgawki (patrz punkty 4.4 i 4.9).
Częstość nieznana	Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
Zaburzenia serca	
Częstość nieznana	Zespół Kounisa (patrz punkty 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Dane z badań klinicznych	
*Często	Biegunka i nudności
*Niezbyt często	Wymioty
Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu	
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 Powierzchniowe przebarwienie zębów[#]
Częstość nieznana	Zapalenie jelit indukowane lekami (patrz punkty 4.4)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby i żółtaczka zastoinowa. Niewielkie zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Dane z badań klinicznych	
*Często	Wysypka skórna
*Niezbyt często	Pokrzywka i świąd
Częstość nieznana	Nadwrażliwość na światło
Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu	
Bardzo rzadko	Reakcje skórne, takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pęcherzowe i złuszczające zapalenie skóry, ostra uogólniona osutka krostkowa

	(ang. Acute Generalised Exanthematous Pustulosis - AGEP) (patrz punkt 4.4) i polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms - 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)
*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: hhtps://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: J 01CA04.

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 oporne 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 >**
Enterobacteriaceae	8[1]	8
Staphylococcus spp.	Odnośnik[2]	Odnośnik[2]
Enterococcus spp.[3]	4	8
Streptococcus spp. grup A, B, C i G	Odnośnik[4]	Odnośnik[4]
Streptococcus pneumoniae	Odnośnik[5]	Odnośnik[5]
Streptococcus spp. grupy viridans	0,5	2
Haemophilus influenzae	2[6]	2[6]
Moraxella catarrhalis	Odnośnik[7]	Odnośnik[7]
Neisseria meningitidis	0,125	1
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe poza *Clostridioides difficile*[8]	4	8
Gram-ujemne bakterie beztlenowe[8]	0,5	2
Helicobacter pylori	0,125[9]	0,125[9]
Pasteurella multocida	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 średniowrażliwe. W takim przypadku należy uznać za wrażliwe szczepy, dla których MIC wynosi ≤ 0,5 mg/l.

[2] Większość gronkowców wytwarza penicylinazy, więc są oporne na amoksycylinę. Szczepy oporne na metycylinę są, z kilkoma wyjątkami, oporne 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 nieizolowanych z przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W wypadku izolatów sklasyfikowanych 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 beta-laktamazododatnie należy uznawać za oporne.

[7] Bakterie wytwarzające beta-laktamazy należy uznawać za oporne.

[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 x 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 *in vitro*

Szczepy zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie:
Enterococcus faecalis
Paciorkowce beta-hemolizujące (grupy A, B, C i G)
Listeria monocytogenes

Gatunki, u których może wystąpić problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-ujemne:
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Helicobacter pylori
Proteus mirabilis
Salmonella typhi
Salmonella paratyphi
Pasteurella multocida

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie: Gronkowce koagulazo-ujemne *Staphylococcus aureus*£ *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus* spp. grupy viridans
Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie: *Clostridium* spp.
Beztlenowe bakterie Gram-ujemne: *Fusobacterium* spp.
Inne: *Borrelia burgdorferi*
Drobnoustroje z opornością naturalną†
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie: *Enterococcus faecium*†
Tlenowe bakterie Gram-ujemne: *Acinetobacter* spp. *Enterobacter* spp. *Klebsiella* spp. *Pseudomonas* spp.
Beztlenowe bakterie Gram-ujemne: *Bacteroides* spp. (wiele szczepów *Bacteroides fragilis* jest opornych).
Inne: *Chlamydia* spp. *Mycoplasma* spp. *Legionella* spp.
† Naturalna średnia wrażliwość przy braku nabytego mechanizmu oporności. £ Niemal wszystkie *S. aureus* są oporne na amoksycylinę z powodu wytwarzania penicylinaz. Dodatkowo, wszystkie szczepy oporne na metycylinę są oporne 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}*	$AUC_{(0\text{-}24\ godz.)}$	$T_{½}$
[µg/mL]	[h]	[µg.h/mL]	[h]
3,3 ±1,12	1,5 (1,0-2,0)	26,7 ± 4,56	1,36 ± 0,56
*Mediana (zakres)			

W zakresie od 250 do 3000 mg biodostępność przebiega liniowo proporcjonalnie do dawki (mierzona jako C_{max} i AUC). Wchłanianie nie jest zaburzane 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. 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 ludzkim (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 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 niezmienionej 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 konwencjonalnych 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

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Celuloza mikrokrystaliczna i karmeloza sodowa (E466)
Krospowidon (E1202)
Wanilina
Aromat cytrynowy
Aromat mandarynkowy
Sacharyna (E954)
Magnezu stearynian (E470b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25^{o}C, przechowywać w oryginalnym opakowaniu oraz opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 20 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Duomox	Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 250 mg	Pozwolenie nr R/0632
Duomox	Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 375 mg	Pozwolenie nr R/3283
Duomox	Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 500 mg	Pozwolenie nr R/0633
Duomox	Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 750 mg	Pozwolenie nr R/3284
Duomox	Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 1 g	Pozwolenie nr R/0634

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.03.1993 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.08.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO