

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amylan, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera amoksycylinę trójwodną w ilości odpowiadającej 875 mg amoksycyliny i potasu klawulanian w ilości odpowiadającej 125 mg kwasu klawulanowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe do białawych, o wymiarach 22 mm x 10 mm, podłużne tabletki powlekane z linią podziału.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Amylan jest wskazany do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci i dorosłych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

- Ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane);
- Ostre zapalenie ucha środkowego;
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);
- Pozaszpitalne zapalenie płuc;
- Zapalenie pęcherza moczowego;
- Odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej;
- Zakażenia kości i stawów, szczególnie zapalenie kości i szpiku.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawki są wyrażone w odniesieniu do zawartości amoksycyliny z kwasem klawulanowym, z wyjątkiem określenia dawek w odniesieniu do pojedynczego składnika.

Określając dawkę produktu leczniczego Amylan 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 czynności nerek pacjenta jak podano poniżej.

W razie konieczności należy rozważyć zastosowanie innych postaci lub mocy amoksycyliny z kwasem klawulanowym, tj. takich, które zawierają większą dawkę amoksycyliny i (lub) zawierają amoksycylinę i kwas klawulanowy w innej proporcji (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ta postać produktu leczniczego Amylan, 875 mg + 125 mg, stosowana u dorosłych i dzieci ≥ 40 kg według poniższych zaleceń zapewnia całkowitą dawkę dobową 1750 mg amoksycyliny i 250 mg kwasu klawulanowego, podając lek dwa razy na dobę oraz 2625 mg amoksycyliny i 375 mg kwasu klawulanowego, podając lek trzy razy na dobę. U dzieci < 40 kg, ta postać produktu Amylan stosowana według poniższych zaleceń zapewnia całkowitą dawkę dobową 1000 do 2800 mg amoksycyliny i 143 do 400 mg kwasu klawulanowego. Jeśli stwierdzi się, że jest konieczne zastosowanie większej dobowej dawki amoksycyliny, zaleca się zastosowanie innej postaci produktu leczniczego zawierającego amoksycylinę z kwasem klawulanowym, aby uniknąć niepotrzebnego podawania dużych dawek dobowych kwasu klawulanowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Czas prowadzonego leczenia należy określać na podstawie reakcji pacjenta na leczenie. W niektórych zakażeniach (np. zapalenie szpiku kostnego) konieczny jest dłuższy okres leczenia. Nie należy przedłużać leczenia ponad 14 dni bez powtórnej kontroli stanu zdrowia pacjenta (patrz punkt 4.4 odnośnie przedłużonego leczenia).

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Zalecane dawki:

- dawka standardowa: (we wszystkich wskazaniach): 875 mg + 125 mg dwa razy na dobę;
- większa dawka – (szczególnie w zakażeniach, takich jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenia dróg moczowych): 875 mg + 125 mg trzy razy na dobę.

Dzieci o masie ciała < 40 kg

Leczenie dzieci może być prowadzone z zastosowaniem amoksycyliny z kwasem klawulanowym w postaci tabletek, zawiesiny doustnej lub saszetek dla dzieci.

Zalecane dawki:

- (25 mg + 3,6 mg)/kg mc./dobę do (45 mg + 6,4 mg)/kg mc./dobę podawane w dwóch dawkach podzielonych;
- dawki do (70 mg + 10 mg)/kg mc./dobę podawane w dwóch dawkach podzielonych można rozważać w zakażeniach takich, jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok i zakażenia dolnych dróg oddechowych.

Ponieważ nie można podzielić tabletki, dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg nie mogą być leczone produktem leczniczym Amylan w postaci tabletek.

Poniższa tabela przedstawia otrzymaną dawkę (mg/kg masy ciała) u dzieci o masie ciała 25 kg do 40 kg przy zastosowaniu jednej tabletki 875 mg + 125 mg.

Masa ciała [kg]	40	35	30	25	Zalecana pojedyncza dawka [mg/kg masy ciała] (patrz powyżej)
Amoksycylina [mg/kg masy ciała] na jedną dawkę (1 tabletkę powlekana)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5-22,5 (do 35)
Kwas klawulanowy [mg/kg masy ciała] na jedną dawkę (1 tabletkę powlekana)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8-3,2 (do 5)

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania dawek większych niż (45 mg + 6,4 mg)/kg mc. na dobę produktów zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1 u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania dawek produktów zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1 u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy, nie jest możliwe przedstawienie zaleceń w tej populacji.

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) większym niż 30 ml/min.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min, nie jest zalecane stosowanie postaci farmaceutycznych zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1, ze względu na brak zaleceń dotyczących możliwości dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas dawkowania, kontrolując regularnie czynność wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Amylan tabletki jest przeznaczony do podawania doustnego.

Aby zminimalizować występowanie możliwej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego należy zażywać na początku posiłku.

Leczenie można rozpocząć preparatem do stosowania pozajelitowego zgodnie z ChPL amoksycyliny z kwasem klawulanowym w postaci *iv.*, a następnie kontynuować preparatem doustnym.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, 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).

Wystąpienie w przeszłości żółtaczki lub zaburzeń czynności wątroby spowodowanych przez amoksycylinę lub kwas klawulanowy (patrz punkt 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia amoksycyliną z kwasem klawulanowym 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, sporadycznie zakończonych zgonem reakcji uczuleniowych (w tym anafilaktoidalnych oraz ciężkie niepożądane reakcje skórne). Reakcje nadwrażliwości mogą prowadzić do rozwinięcia się zespołu Kounisa, czyli poważnej reakcji alergicznej, która może prowadzić do zawału serca (patrz punkt 4.8). Możliwość wystąpienia takich

reakcji jest większa u osób, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny oraz u osób z chorobami atopowymi. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna należy przerwać leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym i wdrożyć alternatywny stosowny sposób leczenia.

Zapalenie jelit indukowane lekami (ang. drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) występowało głównie u dzieci otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym (patrz punkt 4.8). Jest to reakcja alergiczna, której wiodącym objawem są przewlekłe wymioty (1 do 4 godzin 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.

Jeśli przyczyną zakażenia są drobnoustroje wrażliwe na amoksycylinę, należy rozważyć zamianę stosowanego połączenia amoksycyliny z kwasem klawulanowym na samą amoksycylinę, zgodnie z oficjalnymi wytycznymi.

Ta postać amoksycyliny z kwasem klawulanowym nie jest odpowiednia do stosowania, jeśli występuje wysokie ryzyko, że drobnoustroje, które prawdopodobnie wywołują zakażenie, wykazują oporność na antybiotyki beta-laktamowe, co nie jest spowodowane przez beta-laktamazy wrażliwe na hamujące działanie kwasu klawulanowego. Tej postaci leku nie należy stosować w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* niewrażliwe na penicyliny.

Drgawki mogą wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki (patrz punkt 4.8).

Należy unikać stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym, jeśli podejrzewa się mononukleozę zakaźną, ponieważ u pacjentów z mononukleozą zakaźną stwierdzono związek pomiędzy występowaniem odropodobnych wysypek, a zastosowaniem amoksycyliny.

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

Długotrwałe stosowanie może czasami powodować rozwój drobnoustrojów niewrażliwych na ten produkt leczniczy.

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 z kwasem klawulanowym i jest przeciwwskazane wszelkie dalsze podawanie amoksycyliny.

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.8).

Zaburzenia dotyczące wątroby notowano przeważnie u pacjentów płci męskiej i w podeszłym wieku i mogą być one związane z przedłużającym się leczeniem. Te zdarzenia bardzo rzadko notowano u dzieci. We wszystkich grupach pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe zwykle pojawiają się podczas lub tuż po zakończeniu leczenia, ale w niektórych przypadkach mogą nie być widoczne przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia. Są one zwykle przemijające. Zaburzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, w krańcowo rzadkich przypadkach notowano zgony. Prawie zawsze występowały one u pacjentów z ciężkim schorzeniem podstawowym lub jednocześnie przyjmujących inne leki o znanym możliwym oddziaływaniu na wątrobę (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym amoksycyliny, opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia jelita grubego, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tego rozpoznania 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 z kwasem klawulanowym, przeprowadzić badanie lekarskie pacjenta

i wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit.

W czasie długotrwałego leczenia zaleca się okresowe badania czynności narządów wewnętrznych, w tym nerek, wątroby i układu krwiotwórczego.

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

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

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).

Jeśli w czasie leczenia amoksycyliną oznacza się glukozę w moczu, zaleca się użycie metody enzymatycznej z zastosowaniem oksydazy glukozowej, ponieważ zastosowanie nieenzymatycznych metod oznaczania glukozy może prowadzić do występowania fałszywie dodatnich wyników.

Zawartość kwasu klawulanowego w preparacie amoksycyliny z kwasem klawulanowym może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez błony komórkowe krwinek czerwonych, prowadząc do fałszywie dodatnich wyników testu Coombsa.

Odnotowywano pozytywne wyniki testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA, wykrywającego grzyby z rodzaju kropidlaków (*Aspergillus*) u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym, u których nie stwierdzono później zakażenia grzybami z rodzaju *Aspergillus*. Stwierdzono reakcje krzyżowe polisacharydów nie pochodzących z grzybów *Aspergillus* i polifuranozami z testem Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Z tego względu interpretację pozytywnych wyników testu u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy dokonywać uważnie i potwierdzić innymi metodami diagnostycznymi.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Doustne leki przeciwzakrzepowe i antybiotyki z grupy penicylin były szeroko stosowane w leczeniu, 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 potencjalne zwiększenie toksyczności.

Probenecyd

Jednoczesne stosowanie probenecydu nie jest zalecane. Probenecyd zmniejsza nerkowe wydzielanie kanalikowe amoksycyliny. Jednoczesne stosowanie probenecydu może powodować zwiększone i długo utrzymujące się stężenie we krwi amoksycyliny, ale nie kwasu klawulanowego.

Mykofenolan mofetylu

U pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu, po podaniu doustnym amoksycyliny z kwasem klawulanowym obserwowano zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu kwasu mykofenolowego (MPA) o około 50% oznaczonego przed podaniem kolejnej dawki. Zmiana stężenia przed podaniem kolejnej dawki może niedokładnie odzwierciedlać zmiany w całkowitej ekspozycji na MPA.

W związku z tym zmiana dawki mykofenolanu mofetylu zwykle nie jest konieczna w przypadku braku klinicznych objawów zaburzeń czynności przeszczepionego narządu. Jednak podczas leczenia i krótko po leczeniu antybiotykiem pacjent powinien być uważnie monitorowany klinicznie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ w odniesieniu do ciąży, rozwoju embrionalnego lub płodowego, porodu lub rozwoju pourodzeniowego (patrz punkt 5.3). Ograniczone dane dotyczące stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym u kobiet w okresie ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych. W pojedynczym badaniu u kobiet z przedterminowym, przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego, donoszono, że zapobiegawcze leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym może być związane ze zwiększonym ryzykiem martwiczego zapalenia jelit u noworodków. Należy unikać stosowania w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna zastosowanie za konieczne.

Karmienie piersią

Obie substancje są wydzielane do mleka ludzkiego (nieznany jest wpływ kwasu klawulanowego na niemowlę karmione piersią). W rezultacie, możliwe jest wystąpienie biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych u niemowlęcia, w związku z czym może być konieczne zaprzestanie karmienia piersią.

Należy wziąć pod uwagę możliwość uczulenia. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można stosować w czasie karmienia piersią jedynie po przeprowadzeniu przez lekarza prowadzącego oceny stosunku korzyści do ryzyka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu 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 wymioty.

Działania niepożądane opisane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym do obrotu są przedstawione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Zostały przyjęte następujące zasady dla sporządzenia 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Kandydoza skóry i błon śluzowych	Często
Nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Przemijająca leukopenia (w tym neutropenia)	Rzadko
Trombocytopenia	Rzadko
Przemijająca agranulocytoza	Częstość nieznana
Niedokrwistość hemolityczna	Częstość nieznana
Wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy ¹	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego¹⁰	
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Anafilaksja	Częstość nieznana
Zespół choroby posurowiczej	Częstość nieznana
Alergiczne zapalenie naczyń	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Przemijająca nadmierna ruchliwość	Częstość nieznana
Drgawki ²	Częstość nieznana
Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	
Zespół Kounisa	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	Bardzo często
Nudności ³	Często
Wymioty	Często
Niestrawność	Niezbyt często
Związane z antybiotykiem zapalenie jelita grubego ⁴	Częstość nieznana
Czarny język włochaty	Częstość nieznana
Ostre zapalenie trzustki	Częstość nieznana
Zapalenie jelit indukowane lekami	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT ⁵	Niezbyt często
Zapalenie wątroby ⁶	Częstość nieznana
Żółtaczka zastoinowa ⁶	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej⁷	
Wysypka skórna	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często
Pokrzywka	Niezbyt często
Rumień wielopostaciowy	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana
Martwica toksyczno-rozplywna naskórka	Częstość nieznana
Pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry	Częstość nieznana
Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) ⁹	Częstość nieznana
Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	Częstość nieznana
Linijna IgA dermataza	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Śródmiąższowe zapalenie nerek	Częstość nieznana
Krystaluria ⁸ (obejmująca ostre uszkodzenie nerek)	Częstość nieznana
¹ Patrz punkt 4.4.	
² Patrz punkt 4.4.	
³ Nudności są częściej związane ze stosowaniem większych dawek doustnych. Jeśli objawy	

żołądkowo-jelitowe są znaczące, mogą być zmniejszone poprzez stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym na początku posiłku.

⁴ W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4).

⁵ Umiarkowane zwiększenie AspAT i (lub) AlAT obserwowano u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi, ale znaczenie tych obserwacji nie jest znane.

⁶ Te zdarzenia zauważono podczas stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4).

⁷ Leczenie należy przerwać w razie wystąpienia jakiegokolwiek skórnej reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).

⁸ Patrz punkt 4.9.

⁹ Patrz punkt 4.4.

¹⁰ Patrz punkty 4.3 i 4.4.

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

Fax: + 48 22 49 21 30

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania

Mogą wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej. Obserwowano tworzenie się kryształków amoksycyliny w moczu (krystaluria), w niektórych przypadkach prowadzące do niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

Drgawki mogą wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki.

Odnotowano wytrącanie się amoksycyliny w cewnikach dopęcherzowych, przeważnie po dożylnym podaniu dużych dawek. Należy regularnie sprawdzać drożność cewnika (patrz punkt 4.4).

Leczenie zatrucia

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

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można usunąć z krążenia za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnoustrojowego, połączenia penicylin, w tym z inhibitorami beta-laktamazy; kod ATC: J01CR02.

Mechanizm działania

Amoksycyлина 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 odporne bakterie i dlatego zakres działania samej amoksycyliny nie obejmuje organizmów, które wytwarzają te enzymy.

Kwas klawulanowy jest beta-laktamem o budowie podobnej do penicylin. Unieczynnia niektóre beta-laktamazy, co zapobiega przed unieczynnieniem amoksycyliny. Sam kwas klawulanowy nie wywiera klinicznie użytecznego działania przeciwbakteryjnego.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Mechanizmy oporności

Istnieją dwa główne mechanizmy oporności na amoksycylinę z kwasem klawulanowym.

- Unieczynnienie przez beta-laktamazy bakteryjne, które nie są hamowane przez kwas klawulanowy, w tym klasy B, C i D.
- Zmiana struktury 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 z kwasem klawulanowym zostały określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

Drobnoustrój	Wartości graniczne wrażliwości (µg/ml)	
	Wrażliwy	Oporny
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.001 ¹	> 2 ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 ¹	> 1 ¹
<i>Staphylococcus</i> spp.	Przypis ^{2a, 3a, 3b, 4}	Przypis ^{2a, 3a, 3b, 4}
<i>Enterococcus</i> spp. ⁷	≤ 4 ^{1, 5}	> 8 ^{1, 5}
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G ^{2b, 8} (wskazania inne niż zapalenie opon mózgowych)	Przypis ^{2b}	Przypis ^{2b}
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	≤ 0.5 ^{1, 6}	> 1 ^{1, 6}
Enterobacterales w niepowikłanych zakażeniach układu moczowego	≤ 32 ¹	> 32 ¹
Gram-ujemne bakterie beztlenowe	≤ 4 ¹	> 8 ¹
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe (oprócz <i>Clostridioides difficile</i>)	≤ 4 ¹	> 8 ¹
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem	≤ 2 ¹	> 8 ¹
Paciorkowce z grupy <i>viridans</i> ⁸	Przypis ^{2a, 9}	Przypis ^{2a, 9}
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 1 ¹	> 1 ¹
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 0.001 ¹	> 8 ¹

¹ Na potrzeby badania wrażliwości stężenie kwasu klawulanowego zostało ustalone na poziomie 2 mg/l.

^{2a} Wartości graniczne w tabeli są oparte na wartościach granicznych penicyliny benzylowej. Wrażliwość wnioskuje się na podstawie wrażliwości na penicylinę benzylową.

^{2b} Wrażliwość paciorkowców z grup A, B, C i G na penicyliny wnioskuje się na podstawie

wrażliwości na penicylinę benzylową (wskazania inne niż zapalenie opon mózgowych) z wyjątkiem fenoksymetylopenicyliny i penicylin izoksazolilowych dla paciorkowców grupy B.

^{3a} Większość gronkowców wytwarza penicylinazy i niektóre są odporne na metycylinę. Oba mechanizmy czynią je opornymi na penicylinę benzylową, fenoksymetylopenicylinę, ampicylinę, amoksycylinę, piperacylinę i tykarcylinę. Gronkowce, które wykazują wrażliwość na penicylinę benzylową i cefoksytynę, mogą być uznane za wrażliwe na wszystkie penicyliny. Gronkowce, które wykazują oporność na penicylinę benzylową, ale są wrażliwe na cefoksytynę, są wrażliwe na kombinacje inhibitorów beta-laktamaz, penicyliny izoksazolilowe (oksacylinę, kloksacylinę, dikloksacylinę i flukloksacylinę) i nafcylinę. Należy zachować ostrożność w przypadku leków podawanych doustnie, aby uzyskać wystarczającą ekspozycję w miejscu zakażenia. Gronkowce, które wykazują oporność na cefoksytynę, są odporne na wszystkie penicyliny.

^{3b} Większość gronkowców koagulazo-ujemnych wytwarza penicylinazy i niektóre są odporne na metycylinę. Oba mechanizmy czynią je opornymi na penicylinę benzylową, fenoksymetylopenicylinę, ampicylinę, amoksycylinę, piperacylinę i tykarcylinę. Żadna obecnie dostępna metoda nie może wiarygodnie wykryć wytwarzania penicylinaz przez gronkowce koagulazo-ujemne, ale oporność na metycylinę może być oceniona za pomocą cefoksytyny, jak opisano powyżej.

⁴ Wrażliwe na ampicylinę *S. saprophyticus* są *mecA*-negatywne i wrażliwe na ampicylinę, amoksycylinę i piperacylinę (bez lub z inhibitorem beta-laktamazy).

⁵ Wrażliwość na ampicylinę, amoksycylinę i piperacylinę (z lub bez inhibitora beta-laktamazy) można wnioskować na podstawie ampicyliny. Dla *E. faecalis* oporność na ampicylinę jest niezbyt częsta (potwierdzona oznaczeniem wartości MIC), natomiast jest częsta dla *E. faecium*.

⁶ Test przesiewowy z zastosowaniem krążka z 1 µg oksacyliny lub test oznaczenia wartości MIC dla penicyliny benzylowej powinny być stosowane do wykluczenia mechanizmów oporności na antybiotyki beta-laktamowe. Jeżeli wynik testu przesiewowego jest negatywny (strefa zahamowania wzrostu wokół krążka z oksacyliną ≥ 20 mm lub wartość MIC dla penicyliny benzylowej $\leq 0,06$ mg/l), dla wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, dla których dostępne są kliniczne wartości graniczne, można zgłosić wrażliwość bez przeprowadzania dalszych badań.

⁷ Wartości graniczne aminopenicyliny dla enterokoków wyznaczono na podstawie podawania dożylnego. Podawanie doustne jest odpowiednie tylko w infekcjach dróg moczowych.

⁸ Dodanie inhibitora beta-laktamazy nie zwiększa korzyści klinicznej.

⁹ Penicylina benzylowa (oznaczanie wartości MIC lub dyfuzja krążkowa) może być stosowana w przesiewowym testowaniu paciorkowców z grupy viridans pod kątem oporności na antybiotyki beta-laktamowe.

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.

Szczepy zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę) ‡

Gronkowce koagulazo-ujemne (wrażliwe na metycylinę)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes i inne paciorkowce beta-hemolizujące

Grupa *Streptococcus viridans*

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Bakterie beztlenowe

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Szczepy, w których może wystąpić problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecium[§]

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Drobnoustroje z opornością wrodzoną

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Inne drobnoustroje

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

§ Naturalna pośrednia wrażliwość i brak nabytego mechanizmu oporności.

‡ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym.

¹ W leczeniu zakażeń *Streptococcus pneumoniae*, który jest odporny na penicyliny nie należy

stosować tej postaci amoksycyliny z kwasem klawulanowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).
² W niektórych krajach UE zgłaszano występowanie szczepów o zmniejszonej wrażliwości u więcej niż 10% szczepów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amoksycylina i kwas klawulanowy całkowicie dysocjują w wodnych roztworach w zakresie fizjologicznego pH. Oba składniki szybko i dobrze wchłaniają się po podaniu doustnym. Biodostępność amoksycyliny i kwasu klawulanowego po podaniu doustnym wynosi około 70%. Krzywe stężeń obu składników w osoczu są podobne i czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi około 1 godziny.

Poniżej przedstawiono wyniki farmakokinetyczne badania, w którym amoksycylina z kwasem klawulanowym (tabletki 875 mg + 125 mg, dwa razy na dobę) była podawana na czczo grupom zdrowych ochotników.

Średnie (\pm SD) parametry farmakokinetyczne					
Podawane substancje czynne	Dawka (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} * (h)	$AUC_{(0-24h)}$ (μ g.h/ml)	T 1/2 (h)
amoksycylina					
AMX + CA 875 + 125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1.50 (1,0-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
kwas klawulanowy					
AMX + CA 875 mg + 125 mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
AMX – amoksycylina, CA – kwas klawulanowy * Mediana (zakres)					

Stężenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego występujące w surowicy po podaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym są podobne do stężeń uzyskanych po doustnym podaniu równoważnych, oddzielnie podawanych dawek amoksycyliny lub kwasu klawulanowego.

Dystrybucja

Z całkowitej ilości leku w osoczu, około 25% kwasu klawulanowego i 18% amoksycyliny jest związane z białkami. Objętość dystrybucji wynosi około 0,3-0,4 l/kg dla amoksycyliny i około 0,2 l/kg dla kwasu klawulanowego.

Po podaniu dożylnym wykryto zarówno amoksycylinę jak i kwas klawulanowy 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 żadnego ze składników leku. Amoksycylinę, podobnie jak większość penicylin można wykryć w mleku kobiecym. W mleku kobiecym można również wykryć śladowe ilości kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.6).

Wykazano, że zarówno amoksycylina jak i kwas klawulanowy przechodzą przez łożysko (patrz punkt 4.6).

Metabolizm

Amoksycylina jest częściowo wydalana z moczem w postaci nieczynnego kwasu penicylinowego w ilościach równoważnych do 10 – 25% początkowej dawki amoksycyliny. Kwas klawulanowy u ludzi jest w dużym stopniu metabolizowany i wydalany z moczem i kałem, oraz jako dwutlenek węgla wydalany z wydychanym powietrzem.

Eliminacja

Główną drogą wydalania amoksycyliny są nerki, podczas gdy kwas klawulanowy jest wydalany zarówno przez nerki, jak i w mechanizmie pozanerkowym.

U osób zdrowych średni okres półtrwania w fazie eliminacji amoksycyliny z kwasem klawulanowym wynosi około 1 godziny, a średni klirens całkowity około 25 l/h. Około 60 do 70% amoksycyliny i około 40 do 65% kwasu klawulanowego jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem w czasie pierwszych 6 godzin od momentu podania doustnej dawki produktu Augmentin 250 mg + 125 mg lub dawki 500 mg + 125 mg w postaci tabletek. W różnych badaniach stwierdzono, że w okresie 24 godzin 50-85% amoksycyliny i 27-60% kwasu klawulanowego było wydalane z moczem. Największa ilość kwasu klawulanowego była wydalana w ciągu pierwszych dwóch godzin po podaniu.

Jednoczesne podanie probenecydu opóźnia wydalanie amoksycyliny, ale nie opóźnia nerkowego wydalania kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.5).

Wiek

Okres półtrwania amoksycyliny w fazie eliminacji u dzieci w wieku od 3 miesięcy do 2 lat nie różni się od wartości uzyskiwanych u dzieci starszych i u dorosłych. U bardzo małych dzieci (w tym u wcześniaków) w pierwszym tygodniu życia leku nie należy podawać 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 z kwasem klawulanowym zdrowym mężczyznom i kobietom nie stwierdzono znaczącego wpływu płci na farmakokinetykę amoksycyliny lub kwasu klawulanowego.

Zaburzenia czynności nerek

Całkowity klirens surowicy amoksycyliny z kwasem klawulanowym zmniejsza się proporcjonalnie do zmniejszającej się wydolności nerek. Zmniejszenie klirensu leku jest wyraźniejsze dla amoksycyliny niż dla kwasu klawulanowego, ponieważ proporcjonalnie większa część amoksycyliny jest wydalana przez nerki. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dobierać takie dawki, aby zapobiegać niepożądanym kumulacji amoksycyliny jednocześnie zachowując odpowiednie stężenia kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W przeprowadzonych na psach badaniach, dotyczących toksyczności amoksycyliny z kwasem klawulanowym po podaniu wielokrotnym, obserwowano podrażnienie żołądka, wymioty i przebarwienia języka.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości amoksycyliny z kwasem klawulanowym lub poszczególnych składników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon typ A
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające: 12, 14 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23306

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 lipiec 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.12.2021

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

03/2023