

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amoksiklav, (500 mg +100 mg), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji
Amoksiklav, (1 g + 200 mg), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amoksiklav, (500 mg + 100 mg)

Jedna fiolka zawiera 500 mg amoksycyliny (*Amoxicillinum*) w postaci soli sodowej i 100 mg kwasu klawulanowego (*Acidum clavulanicum*) w postaci klawulanianu potasu.
Stosunek substancji czynnych wynosi 5:1.

Jedna fiolka zawiera 31,4 mg sodu i 19,6 mg potasu.

Amoksiklav, (1 g + 200 mg)

Jedna fiolka zawiera 1000 mg amoksycyliny (*Amoxicillinum*) w postaci soli sodowej i 200 mg kwasu klawulanowego (*Acidum clavulanicum*) w postaci klawulanianu potasu.
Stosunek substancji czynnych wynosi 5:1.

Jedna fiolka zawiera 62,9 mg sodu i 39,3 mg potasu.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji.
Proszek koloru białego do żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Amoksiklav wskazany jest w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych u dorosłych i u dzieci (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

- ciężkie zakażenia ucha, nosa i gardła (takie jak zapalenie wyrostka sutkowatego, zakażenia okołomigdałkowe, zapalenie nagłośni i zapalenie zatok z ciężkimi ogólnymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi);
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);
- pozaszpitalne zapalenie płuc;
- zapalenie pęcherza moczowego;
- odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich, zwłaszcza zapalenie tkanki łącznej, zakażenia po ukąszeniach zwierząt, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej;
- zakażenia kości i stawów, zwłaszcza zapalenie kości i szpiku;
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej;
- zakażenia narządów płciowych u kobiet.

Zapobieganie zakażeniom związanym z dużymi zabiegami chirurgicznymi u dorosłych, dotyczącymi:

- przewodu pokarmowego;
- jamy miednicy;
- głowy i szyi;
- dróg żółciowych.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Wybór dawki produktu Amoksiklav stosowanej w leczeniu poszczególnych zakażeń powinien uwzględniać:

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

W razie konieczności należy rozważyć zastosowanie innych postaci lub mocy produktu Amoksiklav, tj. takich, które zawierają większe dawki amoksycyliny i (lub) zawierają amoksycylinę i kwas klawulanowy w innej proporcji (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Produkt Amoksiklav w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, stosowany w sposób zalecony niżej, zapewnia całkowitą dawkę dobową 3000 mg amoksycyliny i 600 mg kwasu klawulanowego. W razie stwierdzenia, że konieczne jest zastosowanie większej dobowej dawki amoksycyliny, zaleca się podanie innego produktu leczniczego do podawania dożylnego, zawierającego amoksycylinę z kwasem klawulanowym w innych proporcjach, aby uniknąć niepotrzebnego podawania dużych dawek dobowych kwasu klawulanowego.

Czas trwania leczenia należy ustalić na podstawie reakcji pacjenta na lek. Niektóre zakażenia (np. kości i szpiku) wymagają dłuższego leczenia. Leczenia nie należy przedłużać ponad 14 dni bez powtórnej kontroli stanu zdrowia pacjenta (patrz informacje o przedłużonym leczeniu w punkcie 4.4).

Należy uwzględnić lokalne wytyczne dotyczące właściwej częstości dawkowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym.

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Leczenie zakażeń wymienionych w punkcie 4.1: dawka 1000 mg + 200 mg, podawana co 8 godzin

Zapobieganie zakażeniom związanym z zabiegami chirurgicznymi	<p>W zabiegach trwających krócej niż 1 godzinę zalecana dawka produktu Amoksiklav wynosi od 1000 mg + 200 mg do 2000 mg + 200 mg podawana podczas wprowadzenia do znieczulenia (dawkę 2000 mg + 200 mg można uzyskać, stosując inny odpowiedni produkt leczniczy zawierający amoksycylinę z kwasem klawulanowym do podawania dożylnego).</p> <p>W zabiegach trwających dłużej niż 1 godzinę zalecana dawka produktu Amoksiklav wynosi od 1000 mg + 200 mg do 2000 mg + 200 mg, podawana podczas wprowadzania do znieczulenia, a następnie do 3 dawek po 1000 mg + 200 mg w ciągu 24 godzin.</p> <p>Jeśli w związku z operacją stwierdzi się oczywiste, kliniczne objawy zakażenia, należy wdrożyć zwykłe leczenie dożylnie lub doustne w okresie pooperacyjnym.</p>
--	---

Dzieci o masie ciała <40 kg

Zalecane dawki:

- *dzieci w wieku 3 miesięcy i starsze:* (25 mg + 5 mg)/kg mc. co 8 godzin;
- *dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy lub o masie ciała mniejszej niż 4 kg:* (25 mg + 5 mg)/kg mc. co 12 godzin.

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dawkowanie ustala się na podstawie maksymalnego zalecanego stężenia amoksycyliny.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) większym niż 30 ml/min zmiana dawki nie jest konieczna.

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥40 kg

CrCl 10-30 ml/min	Początkowo 1000 mg + 200 mg, a następnie dawka 500 mg + 100 mg, podawana dwa razy na dobę
CrCl <10 ml /min	Początkowo 1000 mg + 200 mg, a następnie dawka 500 mg + 100 mg, podawana co 24 godziny
Hemodializa	Początkowo 1000 mg + 200 mg, a następnie dawka 500 mg + 100 mg, podawana co 24 godziny, dodatkowo 500 mg + 100 mg na koniec dializy (ze względu na zmniejszenie stężenia w surowicy zarówno amoksycyliny, jak i kwasu klawulanowego)

Dzieci o masie ciała <40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Jedna dawka (25 mg + 5 mg)/kg mc. podawana co 12 godzin
CrCl <10 ml /min	Jedna dawka (25 mg + 5 mg)/kg mc. podawana co 24 godziny
Hemodializa	(25 mg + 5 mg)/kg mc. co 24 godziny, dodatkowo (12,5 mg + 2,5 mg)/kg mc. na koniec dializy (ze względu na zmniejszenie stężenia w surowicy zarówno amoksycyliny, jak i kwasu klawulanowego).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Sposób podawania

Produkt Amoksiklav, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Może być podany w powolnym wstrzyknięciu (trwającym 3 do 4 minut) bezpośrednio do żyły lub do drenu przyrządu do wlewu kroplowego, albo w infuzji dożylną trwającej 30 do 40 minut. Produkt Amoksiklav nie jest przeznaczony do podawania domięśniowego.

Dzieciom w wieku poniżej 3 miesięcy produkt Amoksiklav należy podawać wyłącznie w infuzji.

Jeśli jest to właściwe dla danego pacjenta, leczenie produktem Amoksiklav można rozpocząć od postaci pozajelitowej i kontynuować podając odpowiedni produkt doustny.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek z penicylin.

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

Wystąpienie w przeszłości żółtaczk i (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 należy zebrać dokładny wywiad dotyczący 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 i sporadycznie zakończonych zgonem reakcji uczuleniowych (w tym anafilaktoidalnych i ciężkich niepożądanych reakcji skórnych). 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, leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym trzeba przerwać i wdrożyć alternatywny stosowny sposób leczenia.

Zapalenie jelit indukowane lekami (ang. drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) raportowano głównie u dzieci otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym (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.

Jeśli ustalono, że zakażenie zostało wywołane przez drobnoustroje wrażliwe na amoksycylinę, należy rozważyć zmianę stosowanego połączenia amoksycyliny z kwasem klawulanowym na samą amoksycylinę, zgodnie z oficjalnymi wytycznymi.

Zastosowanie tej postaci produktu Amoksiklav nie jest właściwe, jeśli istnieje duże ryzyko, że zmniejszona wrażliwość lub oporność przypuszczalnego patogenu na antybiotyki beta-laktamowe nie jest wywołana przez beta-laktamazy wrażliwe na hamujące działanie kwasu klawulanowego.

Ponieważ nie są dostępne specyficzne dane dotyczące wartości $T > MIC$, a dane dla porównywalnych postaci do podawania doustnego są wątpliwe, zastosowanie tej postaci produktu Amoksiklav (bez dodatkowej amoksycyliny) może nie być właściwe w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* opornego na penicylinę. W leczeniu takich zakażeń konieczne jest zastosowanie dawki co najmniej 2000 mg + 200 mg podawanej co 12 godzin.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki leku mogą wystąpić drgawki (patrz punkt 4.8).

Należy unikać stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym, jeśli u pacjenta podejrzewa się mononukleozę zakaźną, gdyż u pacjentów z mononukleozą zakaźną stwierdzono związek między występowaniem wysypki odropodobnej a zastosowaniem amoksycyliny.

Stosowanie allopurynolu podczas leczenia amoksycyliną może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia skórnych reakcji alergicznych.

Długotrwałe stosowanie może czasami powodować nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych na lek.

Uogólniony rumień z krostkami i gorączką, występujący na początku leczenia, może być objawem ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*), patrz punkt 4.8. Jeśli taka reakcja wystąpi, konieczne jest odstawienie produktu Amoksiklav, a wszelkie dalsze podawanie amoksycyliny jest przeciwwskazane.

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

Zdarzenia dotyczące wątroby opisywano głównie u mężczyzn i u pacjentów w podeszłym wieku. Mogą się one wiązać z przedłużającym się leczeniem. Działania takie rzadko notowano u dzieci. We wszystkich grupach pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe występują zwykle podczas trwania lub wkrótce po zakończeniu leczenia, ale w niektórych przypadkach mogą nie być widoczne przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia. Objawy te są na ogół przemijające. Zdarzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, a w krańcowo rzadkich przypadkach notowano zgony. Niemal zawsze występowały one u pacjentów z ciężką chorobą podstawową lub przyjmujących jednocześnie leki o znanym możliwym działaniu na wątrobę (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania niemal każdego z leków przeciwbakteryjnych (w tym amoksycyliny) opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia okrężnicy, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu stosowania jakiegokolwiek antybiotyku. Jeśli wystąpi zapalenie okrężnicy w związku ze stosowaniem antybiotyku, należy natychmiast odstawić amoksycylinę z kwasem klawulanowym, zbadać pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. W takiej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit.

Podczas długotrwałego leczenia zaleca się okresową ocenę czynności narządów wewnętrznych, w tym nerek, wątroby i układu krwiotwórczego.

U pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym rzadko notowano wydłużenie czasu protrombinowego. Podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwzakrzepowymi 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).

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

U pacjentów ze zmniejszonym wydalaniem moczu bardzo rzadko obserwowano krystalurię (obejmującą ostre uszkodzenie nerek), przeważnie podczas leczenia pozajelitowego. Podczas stosowania dużych dawek amoksycyliny zaleca się zapewnienie odpowiedniej podaży płynów i wydalania moczu, aby zmniejszyć możliwość wytrącania się kryształków amoksycyliny w moczu. U pacjentów z cewnikiem dopęcherzowym należy systematycznie kontrolować drożność cewnika (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Podczas leczenia amoksycyliną należy stosować enzymatyczne metody z glukooksydazą do oznaczania stężenia glukozy w moczu, ze względu na możliwość fałszywie dodatnich wyników testów nieenzymatycznych.

Kwas klawulanowy znajdujący się w produkcie Amoksiklav może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez błony komórkowe krwinek czerwonych, prowadzące do fałszywie dodatnich wyników testu Coombsa.

Odnotowano dodatnie wyniki testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym, u których nie stwierdzono później zakażenia grzybami z rodzaju kropidlaków (*Aspergillus*). Stwierdzono reakcje krzyżowe z polisacharydami i polifuranozami nie pochodzącymi od grzybów kropidlakowatych z testem Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Z tego względu dodatnie wyniki testu u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy interpretować ostrożnie i potwierdzić innymi metodami diagnostycznymi.

Amoksiklav, (500 mg + 100 mg)

Produkt leczniczy zawiera 31,4 mg (1,4 mmol) sodu w jednej fiołce, co odpowiada 1,6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy o tym pamiętać u pacjentów stosujących dietę niskosodową.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od potasu”.

Amoksiklav, (1 g + 200 mg)

Produkt leczniczy zawiera 62,9 mg (2,7 mmol) sodu w jednej fiołce, co odpowiada 3,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy o tym pamiętać u pacjentów stosujących dietę niskosodową.

Produkt leczniczy zawiera 1 mmol (albo 39,3 mg) potasu na dawkę, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

Produkt może być rozcieńczany – patrz punkt 6.6. Zawartość sodu i potasu pochodzących z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu i potasu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu i potasu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Doustne leki przeciwzakrzepowe i antybiotyki z grupy penicylin są szeroko stosowane w praktyce klinicznej, bez doniesień o interakcjach. Jednak w literaturze są opisane przypadki zwiększania się wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u leczonych acenokumarolem lub warfaryną pacjentów, u których zastosowano amoksycylinę. Jeśli jednoczesne leczenie jest konieczne, należy uważnie monitorować czas protrombinowy lub wartość INR na początku podawania amoksycyliny lub po jej odstawieniu. Ponadto może być konieczna modyfikacja dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicyliny mogą zmniejszyć wydalanie metotreksatu powodując możliwość zwiększenia toksyczności. 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. Działanie to nie dotyczy kwasu klawulanowego.

Mykofenolan mofetylu

U pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu rozpoczęcie stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym w postaci doustnej powodowało zmniejszenie o około 50% stężenia czynnego metabolitu – kwasu mykofenolowego (ang. *mycophenolic acid*, MPA), oznaczanego przed podaniem kolejnej dawki. Zmiana stężenia przed podaniem kolejnej dawki może nie odzwierciedlać precyzyjnie zmiany całkowitego wpływu MPA na organizm. Z tego względu, jeśli nie ma klinicznych objawów dysfunkcji przeszczepu, nie jest zwykle konieczna zmiana dawki mykofenolanu mofetylu. Jednak należy uważnie obserwować stan pacjenta podczas leczenia skojarzonego i wkrótce po zakończeniu antybiotykoterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub na rozwój pourodzińowy (patrz punkt 5.3).

Ograniczone dane dotyczące stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wrodzonych wad rozwojowych. W pojedynczym badaniu u kobiet z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych w ciąży niedonoszonej wykazano, że zapobiegawcze podanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem martwiczego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy u noworodków. Należy unikać stosowania produktu Amoksiklav w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna to za konieczne.

Karmienie piersią

Obie substancje czynne przenikają do mleka ludzkiego (nieznany jest wpływ kwasu klawulanowego na karmione piersią niemowlę). Ze względu na możliwość wystąpienia biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych oseska, może być konieczne przerwanie karmienia piersią. Należy brać pod uwagę możliwość uczulenia. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można stosować w czasie karmienia piersią jedynie po dokonaniu przez lekarza prowadzącego oceny stosunku korzyści do ryzyka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej notowanymi polekowymi działaniami niepożądanymi są biegunka, nudności i wymioty. Niżej podano działania niepożądane opisane w trakcie badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym do obrotu, uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Do określenia częstości działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (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
Małopłytkowość	
Przemijająca agranulocytoza	Częstość nieznana
Niedokrwistość hemolityczna	
Wydłużenie czasu krwawienia i czasu protrombinowego ¹	
Zaburzenia serca	
Zespół Kounisa	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego¹⁰	
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Anafilaksja	
Zespół choroby posurowiczej	

Alergiczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Niezbýt często
Ból głowy	
Drgawki ²	Częstość nieznana
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	
Zaburzenia naczyniowe	
Zakrzepowe zapalenie żył ³	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	Często
Nudności	Niezbýt często
Wymioty	
Niestrawność	
Zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyku ⁴	Częstość nieznana
Zapalenie jelit indukowane lekami	
Ostre zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT ⁵	Niezbýt często
Zapalenie wątroby ⁶	Częstość nieznana
Żółtaczka cholestatyczna ⁶	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej⁷	
Wysypka skórna	Niezbýt często
Świąd	
Pokrzywka	
Rumień wielopostaciowy	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana
Toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella])	
Pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry	
Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) ⁹	
Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	
Linijna IgA dermatoza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Śródmiąższowe zapalenie nerek	Częstość nieznana
Krystaluria (obejmująca ostre uszkodzenie nerek) ⁸	

¹ Patrz punkt 4.4

² Patrz punkt 4.4

³ W miejscu wstrzyknięcia.

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

⁵ U pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi notowano umiarkowane zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT, ale znaczenie tej obserwacji nie jest znane.

⁶ Takie zdarzenia notowano podczas stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4).

⁷ Jeśli wystąpią objawy alergicznego zapalenia skóry, leczenie należy przerwać (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

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania

Mogą wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej. Obserwowano wytrącanie 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 leku mogą wystąpić drgawki.

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

Leczenie zatrucia

Objawy ze strony przewodu pokarmowego można leczyć objawowo, zwracając uwagę na równowagę wodno-elektrolitową.

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można usunąć z krążenia metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: połączenia penicylin z inhibitorami beta-laktamazy.

Kod ATC: J01CR02

Mechanizm działania

Amoksycylina jest półsyntetyczną penicyliną (antybiotykiem beta-laktamowym), która hamuje aktywność jednego lub więcej enzymów (często zwanych białkami wiążącymi penicylinę, PBP – ang. *penicillin-binding proteins*) w szlaku biosyntezy peptydoglikanu, stanowiącego integralny element strukturalny ściany komórkowej bakterii. Zahamowanie syntezy peptydoglikanu prowadzi do osłabienia ściany komórkowej, po czym następuje zwykle liza komórki i śmierć bakterii.

Amoksycylina jest podatna na rozkład przez beta-laktamazy wytwarzane przez oporne bakterie, dlatego zakres działania samej amoksycyliny nie obejmuje organizmów wytwarzających te enzymy.

Kwas klawulanowy jest związkiem beta-laktamowym o budowie podobnej do penicylin. Unieczynnia niektóre beta-laktamazy, zapobiegając w ten sposób unieczynnieniu amoksycyliny. Sam kwas klawulanowy nie wykazuje znaczącego klinicznie działania przeciwbakteryjnego.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Czas, w którym stężenie leku utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia hamującego ($T > MIC$) jest

uznany za główny wyznacznik skuteczności amoksycyliny.

Mechanizmy oporności

Dwa główne mechanizmy oporności na amoksycylinę z kwasem klawulanowym to:

- unieczynnienie przez beta-laktamazy bakteryjne, które nie są hamowane przez kwas klawulanowy, w tym należące do klasy B, C i D
- zmiana struktury białek wiążących penicyliny, co zmniejsza powinowactwo leku przeciwbakteryjnego do miejsca docelowego.

Nieprzepuszczalność ściany komórkowej bakterii lub istnienie pompy usuwającej lek z komórki może spowodować oporność bakterii lub przyczynić się do jej powstania, zwłaszcza u bakterii Gram-ujemnych.

Stężenia graniczne

Wartości graniczne MIC dla amoksycyliny z kwasem klawulanowym zostały określone przez European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Drobnoustroj	Wartości graniczne (µg/ml)		
	Wrażliwy	Średnio wrażliwy	Oporny
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Moraxella catharrhalis</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤2	-	>2
Gronkowce koagulazo-ujemne ²	≤0,25	-	>0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤4	8	>8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤0,25	-	>0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤0,5	1-2	>2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	>8
Beztlenowe bakterie Gram-ujemne ¹	≤4	8	>8
Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie ¹	≤4	8	>8
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem bakterii ¹	≤2	4-8	>8

¹ Opiswane wartości dotyczą stężeń amoksycyliny. Na potrzeby badania wrażliwości stężenie kwasu klawulanowego ustalono na poziomie 2 mg/l.

² Opiswane wartości dotyczą stężeń oksacyliny.

³ Wartości graniczne podane w tabeli opierają się na wartościach dla ampicyliny.

⁴ Wartości graniczne dla szczepów opornych (R>8 mg/l) zapewniają, że wszystkie wyizolowane szczepy, w których występują mechanizmy oporności są określane jako oporne.

⁵ Wartości graniczne podane w tabeli oparte są na wartościach granicznych penicyliny benzylowej.

Rozpowszechnienie oporności wybranych gatunków drobnoustrojów może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Dla oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę) ‡

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes i inne paciorkowce beta-hemolizujące

Grupa *Streptococcus viridans*

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Actinobacillus actinomycetemcomitans

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae§

Pasteurella multocida

Bakterie beztlenowe

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Gatunki, 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 naturalną opornością

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Acinetobacter spp.

Citrobacter freundii

Enterobacter spp.

Legionella pneumophila

Morganella morganii

Providencia spp.

Pseudomonas spp.

Serratia spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Inne drobnoustroje

Chlamydia trachomatis

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Coxiella burnetii

Mycoplasma pneumoniae

§ Naturalna pośrednia wrażliwość i brak nabytego mechanizmu oporności.

£ Wszystkie gronkowce oporne na metycylinę są oporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym.

§ Wszystkie szczepy z opornością na amoksycylinę niewynikającą z wytwarzania beta-laktamaz są oporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym.

¹ Zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae* oporne na penicylinę nie należy leczyć amoksycyliną z kwasem klawulanowym w tej postaci (patrz punkty 4.2 i 4.4).

² W niektórych krajach UE szczepy ze zmniejszoną wrażliwością występują z częstością większą niż 10%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Niżej przedstawiono parametry farmakokinetyczne wyznaczone w badaniach, w których grupom zdrowych ochotników podawano amoksycylinę z kwasem klawulanowym w dawce 500 mg + 100 mg lub 1000 mg + 200 mg w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus).

Średnie (\pm SD) wartości parametrów farmakokinetycznych <i>Szybkie wstrzyknięcie dożylne</i>					
Podana dawka	Dawka	Średnie C_{\max} w surowicy (μ g/ml)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (h·mg/l)	Wydalenie z moczem (%, 0 do 6 godzin)
Amoksycylina					
AMX/CA 500 mg + 100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1000 mg + 200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Kwas klawulanowy					
AMX/CA 500 mg + 100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg + 200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoksycylina, CA – kwas klawulanowy					

Dystrybucja

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

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

W badaniach na zwierzętach nie wykazano znaczącej retencji tkankowej pochodnych żadnego ze składników leku. Amoksycylinę, tak jak większość penicylin, można wykryć w mleku ludzkim. W mleku ludzkim stwierdzić można również śladowe ilości kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.6).

Metabolizm

Amoksycylina jest częściowo wydalana w moczu w postaci nieaktywnego kwasu penicylinowego, w ilościach odpowiadających 10 do 25% dawki początkowej. U ludzi kwas klawulanowy jest w znacznym stopniu metabolizowany i wydalanany w moczu oraz z kałem, a także w postaci dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu.

Wydalenie

Główną drogą wydalania amoksycyliny są nerki, podczas gdy w wydalaniu kwasu klawulanowego biorą udział zarówno nerki, jak i mechanizmy pozanerkowe.

U zdrowych osób średni okres półtrwania amoksycyliny z kwasem klawulanowym w fazie eliminacji

wynosi około 1 godziny, a średni klirens całkowity około 25 l/godzinę. Około 60-70% amoksycyliny i około 40-65% kwasu klawulanowego jest wydalone w postaci niezmienionej w moczu w ciągu 6 pierwszych godzin po podaniu we wstrzyknięciu dożylnym pojedynczej dawki wynoszącej 500 mg + 100 mg lub 1000 mg + 200 mg. W różnych badaniach wykazano, że wydalanie nerkowe w czasie 24 godzin wynosi 50-85% dla amoksycyliny i 27-60% dla kwasu klawulanowego. Największe ilości kwasu klawulanowego wydalone są w ciągu pierwszych 2 godzin od podania.

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

Wiek

Okres półtrwania amoksycyliny w fazie eliminacji u dzieci w wieku od około 3 miesięcy do 2 lat jest zbliżony do wartości uzyskiwanych u starszych dzieci 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 ze względu na niedojrzałość nerkowej drogi wydalania. U osób w podeszłym wieku prawdopodobieństwo zmniejszonej czynności nerek jest większe, dlatego należy starannie dobierać dawkę i przydatne może być kontrolowanie czynności nerek.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W przeprowadzonych na psach badaniach toksyczności amoksycyliny z kwasem klawulanowym po podaniu wielokrotnym wykazano podrażnienie błony śluzowej żołądka i wymioty, a także przebarwienia języka.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczego działania produktu Amoksiklav ani jego składników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Dożylnych postaci produktu Amoksiklav nie należy mieszać z preparatami krwi ani z innymi płynami zawierającymi białka, takimi jak hydrolizaty białkowe oraz z emulsjami tłuszczowymi przeznaczonymi do podawania dożylnego.

Jeśli produkt Amoksiklav został zalecony przez lekarza jednocześnie z antybiotykiem aminoglikozydowym, nie należy go mieszać w strzykawce, pojemniku ani w przyrządzie do przetaczania płynów infuzyjnych ze względu na ryzyko utraty aktywności antybiotyku aminoglikozydowego.

Roztworów produktu Amoksiklav nie należy mieszać z preparatami zawierającymi glukozę, dekstran lub wodorowęglany.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła bezbarwnego (typ III) z gumowym korkiem i aluminiowym kapslem z polipropylenowym flipem, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 5 lub 10 fiolek.

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

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

Przygotowanie roztworu do wstrzykiwań dożylnych

Amoksiklav, (500 mg + 100 mg)

Zawartość fiolki należy rozpuścić w 10 ml wody do wstrzykiwań.
Roztwory po przygotowaniu są zwykle koloru białosłomkowego.
Produkt leczniczy należy podać w ciągu 20 minut od rozpuszczenia.

Amoksiklav, (1 g + 200 mg)

Zawartość fiolki należy rozpuścić w 20 ml wody do wstrzykiwań.
Roztwory po przygotowaniu są zwykle koloru białosłomkowego.
Produkt leczniczy należy podać w ciągu 20 minut od rozpuszczenia.

Przygotowanie roztworu do infuzji dożylnych

Amoksiklav, (500 mg + 100 mg)

Zawartość fiolki należy rozpuścić w 10 ml wody do wstrzykiwań, a uzyskany w ten sposób roztwór dodać do 50 ml płynu infuzyjnego.
Roztwory po przygotowaniu są zwykle koloru białosłomkowego.

Amoksiklav, (1 g + 200 mg)

Zawartość fiolki należy rozpuścić w 20 ml wody do wstrzykiwań, a uzyskany w ten sposób roztwór dodać do 100 ml płynu infuzyjnego.
Roztwory po przygotowaniu są zwykle koloru białosłomkowego.

Stabilność i zgodność

Amoksiklav w roztworze do infuzji należy podać w ciągu 20 minut po przygotowaniu. Można podać tylko przezroczysty roztwór.

Amoksiklav w roztworze do infuzji może być podawany z różnymi płynami infuzyjnymi.

Zadowalające stężenia antybiotyku utrzymują się w zalecanych objętościach płynów infuzyjnych wymienionych w tabeli:

Dożylny płyn infuzyjny	Okres trwałości w 25°C	Okres trwałości w 5°C
Woda do wstrzykiwań	4 godziny	8 godzin
0,9% roztwór chlorku sodu	4 godziny	8 godzin
Roztwór Ringera	3 godziny	
1 M roztwór chlorku potasu i chlorku sodu	3 godziny	

Przygotowanych roztworów do podawania dożylnego nie należy zamrażać.

Przechowywanie w temp. 5°C: przygotowane roztwory należy umieścić w uprzednio schłodzonych workach infuzyjnych, w których mogą być przechowywane do 8 godzin. Roztwór należy podać natychmiast po osiągnięciu temperatury pokojowej.

Nie należy mieszać roztworu produktu Amoksiklav z innymi lekami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amoksiklav, (500 mg + 100 mg) Pozwolenie nr R/3528
Amoksiklav, (1 g + 200 mg) Pozwolenie nr R/3529

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

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.04.2000 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.10.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO