

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Auglavin PPH, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każde 5 ml sporządzonej zawiesiny doustnej zawiera amoksycylinę trójwodną w ilości odpowiadającej 400 mg amoksycyliny i potasu klawulanian (rozciera: mieszanina potasu klawulanianu i krzemionki koloidalnej uwodnionej lub krzemionki koloidalnej bezwodnej) w ilości odpowiadającej 57 mg kwasu klawulanowego.

Każdy 1 ml sporządzonej zawiesiny doustnej zawiera amoksycylinę trójwodną w ilości odpowiadającej 80 mg amoksycyliny i potasu klawulanian w ilości odpowiadającej 11,4 mg kwasu klawulanowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: maltodekstryna (glukoza).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Biały lub żółtawy proszek.

Biała lub żółtawa zawiesina o smaku truskawkowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Auglavin PPH wskazany jest 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 i 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 Auglavin PPH do stosowania w leczeniu poszczególnych zakażeń należy brać pod uwagę:

- spodziewane patogeny i ich prawdopodobną wrażliwość na leki przeciwbakteryjne (patrz punkt 4.4);
- ciężkość i umiejscowienie zakażenia;
- wiek, masę ciała, czynności nerek pacjenta jak podano poniżej.

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

U dorosłych i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg ta postać produktu Auglavin PPH stosowana według poniższych zaleceń zapewnia całkowitą dawkę dobową 1750 mg amoksycyliny i 250 mg kwasu klawulanowego przy stosowaniu dwa razy na dobę oraz 2625 mg amoksycyliny i 375 mg kwasu klawulanowego przy stosowaniu trzy razy na dobę.

U dzieci o masie ciała < 40 kg ta postać produktu Auglavin PPH stosowana według poniższych zaleceń zapewnia maksymalną 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 zawierającego amoksycylinę z kwasem klawulanowym, aby uniknąć niepotrzebnego podawania dużych dawek dobowych kwasu klawulanowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Czas trwania leczenia należy określać na podstawie odpowiedzi pacjenta na leczenie. Niektóre zakażenia (np. zapalenie szpiku kostnego) wymagają dłuższego okresu 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:

- standardowa dawka: (dla wszystkich wskazań) 875 mg + 125 mg dwa razy na dobę;
- wyższa dawka - (zwłaszcza w chorobach zakaźnych, 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 produktów zawierających amoksycylinę z kwasem klawulanowym w postaci tabletek, zawiesin lub w saszetkach dla dzieci.

Zalecane dawki:

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

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat dawek większych niż (45 mg + 6,4 mg)/kg mc. na dobę amoksycyliny z kwasem klawulanowym w proporcji 7:1.

Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym w proporcji 7:1 u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy, nie jest możliwe przedstawienie zaleceń w tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Zaburzenie 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 produktu Auglavin PPH zawierającego amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1, ze względu na brak zaleceń dotyczących możliwości dostosowania dawki.

Zaburzenie czynności wątroby

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

Sposób podawania

Produkt Auglavin PPH jest przeznaczony do podawania doustnego.

Aby zminimalizować występowanie możliwej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego i zoptymalizować wchłanianie amoksycyliny z kwasem klawulanowym produkt należy zażywać na początku posiłku.

Leczenie można rozpocząć produktem do stosowania pozajelitowego zgodnie z ChPL postaci *i.v.*, a następnie kontynuować produktem doustnym.

Instrukcja dotycząca sporządzania zawiesiny przed podaniem produktu leczniczego – patrz punkt 6.6. Wstrząsnąć butelką przed każdym podaniem dawki (patrz punkt 6.6).

Produkt podaje się doustnie przy pomocy zawartej w opakowaniu łyżki, strzykawki lub miarki dozującej.

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 antybiotyk beta-laktamowy (tj. cefalosporynę, karbapenem lub monobaktam).

Wystąpienie w przeszłości żółtaczki 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 niezbędne jest zebranie dokładnego wywiadu, dotyczącego uprzednio występujących reakcji nadwrażliwości na penicyliny i cefalosporyny lub inne antybiotyki beta-laktamowe (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Notowano występowanie ciężkich reakcji uczuleniowych (w tym anafilaktoidalnych i ciężkich niepożądanych reakcji skórnych), w sporadycznych przypadkach zakończonych zgonem, u pacjentów leczonych penicylinami. 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 i wdrożyć inny odpowiedni sposób leczenia.

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

Jeśli jest pewne, że przyczyną zakażenia są drobnoustroje wrażliwe na amoksycylinę, należy rozważyć zamianę stosowanego produktu złożonego zawierającego amoksycylinę z kwasem klawulanowym na samą amoksycylinę, zgodnie z oficjalnymi wytycznymi.

Zastosowanie tej postaci amoksycyliny z kwasem klawulanowym nie jest właściwe w przypadku wysokiego ryzyka, że zmniejszona wrażliwość lub oporność przypuszczalnego drobnoustroju na antybiotyki beta-laktamowe nie jest wywołana przez beta-laktamazy wrażliwe na hamujące działanie kwasu klawulanowego. Tego produktu nie należy stosować w leczeniu zakażeń wywołanych *S. pneumoniae* odporne na penicylinę.

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 odropodobnej wysypki 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 lek.

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).

Zdarzenia dotyczące wątroby notowano przeważnie u pacjentów płci męskiej i w podeszłym wieku i mogą być 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. Zdarzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, w skrajnie rzadkich przypadkach notowano zgony. Prawie zawsze występowały one u pacjentów z ciężkim schorzeniem podstawowym lub jednocześnie przyjmujących inne leki o znanym możliwym działaniu na wątrobę (patrz punkt 4.8).

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 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 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 wytrącania kryształów amoksycyliny w moczu. U pacjentów z cewnikiem w pęcherzu moczowym, należy regularnie sprawdzać drożność cewnika (patrz punkty 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 produkcie zawierającym amoksycylinę 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 i polifuranoz nie pochodzących z grzybów *Aspergillus* 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.

Ten produkt leczniczy zawiera maltodekstrynę, źródło glukozy. Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 5 ml sporządzonej zawiesiny, to znaczy produkt 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 zwiększonego 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 konieczne dostosowanie 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 jednoczesnym zastosowaniu z amoksycyliną i kwasem klawulanowym w postaci doustnej obserwowano zmniejszenie o około 50% stężenia aktywnego metabolitu – kwasu mykofenolowego (MPA, ang. *mycophenolic acid*), 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, zwykle nie jest konieczna zmiana dawki mykofenolanu mofetylu. Jednak należy uważnie obserwować pacjenta podczas leczenia skojarzonego i wkrótce po zakończeniu antybiotykoterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (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 przedterminowym, przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego, donoszono, że profilaktyczne leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym może być związane ze zwiększonym ryzykiem martwiczego zapalenia jelit u noworodków. Należy unikać stosowania w ciąży, chyba że lekarz uzna je jako niezbędne.

Karmienie piersią

Obie substancje są wydzielane do mleka kobiecego (nieznany jest wpływ kwasu klawulanowego na oseska). W rezultacie, możliwe jest wystąpienie biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych oseska, w związku z czym może być konieczne zaprzestanie karmienia piersią. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można stosować w czasie karmienia piersią jedynie po przeprowadzeniu przez lekarza oceny stosunku korzyści do ryzyka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi są biegunka, nudności i wymioty.

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

Następujące zasady zostały przyjęte do sporządzenia klasyfikacji częstości działań niepożądanych:

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
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
Reakcja anafilaktyczna	Częstość nieznana
Zespół podobny do 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 mózgowo-rdzeniowych	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	
Zespół Kounisa	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	Często
Nudności ³	Często
Wymioty	Często
Niestrawność	Niezbyt często
Związane z antybiotykiem zapalenie jelita grubego ⁴	Częstość nieznana
Czarny język włochaty	Częstość nieznana
Przebarwienia zębów ¹¹	Częstość nieznana
Zapalenie jelit indukowane lekami	Częstość nieznana
Ostre zapalenie trzustki	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
Toksyczne martwicze oddzielanie się 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 dermatoza	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Śródmiąższowe zapalenie nerek	Częstość nieznana
Krystaluria (obejmująca ostre uszkodzenie nerek) ⁸	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. ¹¹ Bardzo rzadko opisywano powierzchowne przebarwienia zębów u dzieci. Odpowiednia higiena jamy ustnej może pomóc zapobiec wystąpieniu przebarwień, które zwykle można usunąć podczas szczotkowania.	

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 przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania

Mogą wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej. Obserwowano tworzenie się kryształów 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 leku. Należy regularnie sprawdzać drożność cewnika (patrz punkt 4.4).

Leczenie zatrucia

Objawy ze strony układu 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: połączenia penicylin z inhibitorami beta-laktamazy, kod ATC: J01CR02

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 ulega 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 zabezpiecza 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.

Mechanizm 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 mechanizm pompy czynnie usuwającej antybiotyk 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 Drobnoustrojów (ang. EUCAST od *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Drobnoustrój	Wartości graniczne wrażliwości [$\mu\text{g/ml}$]		
	Wrażliwy	Pośredni	Oporny
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Gronkowce koagulazo-ujemne ²	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1-2	> 2

Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	>8
Gram-ujemne bakterie beztlenowe ¹	≤4	8	>8
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe ¹	≤4	8	>8
Wartości graniczne nie związane z gatunkiem ¹	≤2	4-8	>8

¹ Opisywane wartości dotyczą stężeń amoksyliny. Na potrzeby badania wrażliwości stężenie kwasu klawulanowego zostało ustalone na poziomie 2 mg/l.

² Opisywane wartości dotyczą stężeń oksacyliny.

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

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

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

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
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę) ^f Gronkowce koagulazo-ujemne (wrażliwe na metycylinę) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i inne paciorkowce beta-hemolizujące Grupa <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Capnocytophaga</i> sp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> sp.
Szczepy, w których może wystąpić problem oporności nabytej
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecium</i> ⁵
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Drobnoustroje o oporności naturalnej
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp.

Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia sp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
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. Wchłanianie amoksycyliny i kwasu klawulanowego jest optymalne, gdy są podawane na początku posiłku. 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 badania farmakokinetycznego, w którym produkt zawierający amoksycylinę z kwasem klawulanowym (tabletki 875 mg + 125 mg, dwa razy na dobę) był podawany na czczo grupom zdrowych ochotników.

Średnie (\pm SD) parametry farmakokinetyczne					
Podawane substancje czynne	Dawka	C_{max}	T_{max} *	$AUC_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
	[mg]	[μ g/ml]	[h]	[μ g.h/ml]	[h]
Amoksycylina					
AMX + CA 875 mg + 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 mc. dla amoksycyliny i około 0,2 l/kg mc. 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 produktu. Amoksycylinę, podobnie jak większość penicylin można wykryć w mleku kobiecym. W mleku kobiecym są również wykrywane śladowe ilości kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.6).

Wykazano, że zarówno amoksycylina jak i kwas klawulanowy przenikają 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 40 do 65% kwasu klawulanowego jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem, w czasie pierwszych 6 godzin od momentu podania doustnego amoksycyliny z kwasem klawulanowym w postaci tabletek w dawce 250 mg + 125 mg lub 500 mg + 125 mg. 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 małych 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 produktu 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.

Zaburzenie 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, ponieważ proporcjonalnie większa część amoksycyliny jest wydalana drogą nerkową. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ustalać takie dawki, aby zapobiegać niepożądanym kumulacji amoksycyliny jednocześnie zachowując odpowiednie stężenia kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie 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 konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają 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 produktu zawierającego amoksycylinę z kwasem klawulanowym ani jego składników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krospowidon, typ A
Krzemu dwutlenek
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Karmeloza sodowa
Guma ksantan
Acesulfam potasowy (E 950)
Sacharyna sodowa (E 954)
Aromat o smaku truskawkowym [maltodekstryna (kukurydziana), cytrynian trietylu, glikol propylenowy, składniki smakowe, alkohol benzylowy]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Suchy proszek: 2 lata
Sporządzona zawiesina: 7 dni

Sporządzoną zawiesinę przechowywać w lodówce 2°C-8°C. Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Suchy proszek: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywanie sporządzonej zawiesiny patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła typu III koloru oranżowego o pojemności 60 ml (do sporządzenia 35 ml zawiesiny doustnej), 100 ml (do sporządzenia 70 ml zawiesiny doustnej), 150 ml (do sporządzenia 100 ml zawiesiny doustnej) lub 200 ml (do sporządzenia 140 ml zawiesiny), z zakrętką z HDPE lub z PP. Butelka umieszczona jest w pudełku tekturowym wraz z dozownikiem w postaci: 6 ml strzykawki z PE/PS, 5 ml łyżki miarowej z PS, 10 ml łyżki miarowej z PS lub 5 ml miarki z PP.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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.

Instrukcja sporządzania zawiesiny

Przed użyciem należy sprawdzić czy zabezpieczenie korka nie zostało naruszone. Należy wstrząsnąć butelką z lekiem w celu rozluźnienia proszku. Napełnić butelkę wodą poniżej poziomu oznakowanego na etykiecie kreską. Odwrócić butelkę i dobrze wstrząsnąć. Poczekać, aż opadnie piana. Następnie uzupełnić wodą dokładnie do kreski, odwrócić butelkę i ponownie dobrze wstrząsnąć.

Dobrze wstrząsnąć butelką przed każdym użyciem.

Dodatkowe informacje dotyczące sporządzania zawiesiny

Moc	Objętość wody, jaką należy dodać, aby sporządzić zawiesinę (ml)	Końcowa objętość sporządzonej zawiesiny doustnej (ml)
(400 mg+57 mg)/5 ml	32	35
	63	70
	90	100
	126	140

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24241

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.09.2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.07.2022 r.

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

23.02.2023 r.