

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Auglavin PPH Extra, (600 mg + 42,9 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 600 mg amoksycyliny i potasu klawulanian (rozciera: mieszanina potasu klawulianianu i krzemionki koloidalnej uwodnionej lub krzemionki koloidalnej bezwodnej) w ilości odpowiadającej 42,9 mg kwasu klawulanowego.

Każdy 1 ml sporządzonej zawiesiny doustnej zawiera amoksycylinę trójwodną w ilości odpowiadającej 120 mg amoksycyliny i potasu klawulanian w ilości odpowiadającej 8,58 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 Extra wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych, wywołanych lub uznanych za prawdopodobnie wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* opornego na penicylinę, u dzieci w wieku od 3 miesięcy i masie ciała mniejszej niż 40 kg (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

- ostre zapalenie ucha środkowego;
- pozaszpitalne zapalenie płuc.

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 Extra 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.

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

Ze względu na brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu Auglavin PPH Extra u dorosłych i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg, nie jest możliwe przedstawienie zaleceń w tej populacji.

Dzieci o masie ciała < 40 kg (w wieku ≥ 3 miesięcy)

Zalecana dawka produktu Auglavin PPH Extra proszek do sporządzania zawiesiny doustnej to $(90+6,4 \text{ mg})/\text{kg}$ mc. na dobę w dwóch dawkach podzielonych.

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Auglavin PPH Extra u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy.

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 zawierającego amoksycylinę i kwas klawulanowy, 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 Extra 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.

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 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.

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.

Auglavin PPH Extra 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 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 Auglavin PPH Extra może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez błony komórkowe krwinek czerwonych, prowadząc do fałszywie dodatnich wyników testu Coombsa.

Odnutowywano 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 polifuranów 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

Auglavin PPH Extra nie wywiera wpływu lub ma nieznaczny wpływ 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 immunologicznego¹¹ | |
| 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 ⁵ | Częstość nieznana |
| Zapalenie jelit indukowane lekami | Częstość nieznana |
| Ostre zapalenie trzustki | Częstość nieznana |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT ⁶ | Niezbyt często |
| Zapalenie wątroby ⁷ | Częstość nieznana |
| Żółtaczka zastoinowa ⁷ | Częstość nieznana |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej⁸ | |
| 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) ¹⁰ | 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) ⁹ | Częstość nieznana |
| <p>¹ Patrz punkt 4.4.</p> <p>² Patrz punkt 4.4.</p> <p>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.</p> <p>⁴ W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4).</p> <p>⁵ Bardzo rzadko opisywano powierzchowne przebarwienia zębów u dzieci. Odpowiednia higiena jamy ustnej może pomóc zapobiec wystąpieniu przebarwień, które zwykle można usunąć podczas szczotkowania.</p> <p>⁶ Umiarkowane zwiększenie AspAT i (lub) AlAT obserwowano u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi, ale znaczenie tych obserwacji nie jest znane.</p> <p>⁷ Te zdarzenia zauważono podczas stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4).</p> <p>⁸ Leczenie należy przerwać w razie wystąpienia jakiegokolwiek skórnej reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).</p> <p>⁹ Patrz punkt 4.9.</p> <p>¹⁰ Patrz punkt 4.3.</p> <p>¹¹ Patrz punkt 4.4.</p> | |

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.

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 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 |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁴ | $\leq 0,25$ | - | $> 0,25$ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ³ | $\leq 0,5$ | 1-2 | > 2 |

¹ Opiswane wartości dotyczą stężeń amoksycyliny. Na potrzeby badania wrażliwości stężenie kwasu klawulanowego zostało ustalone na poziomie 2 mg/l.
² Opiswane wartości dotyczą stężeń oksacyliny.
³ Wartości graniczne podane w tabeli opierają się na wartościach granicznych ampicyliny.
⁴ 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>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę) [§] <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i inne paciorkowce beta-hemolizujące |
| <u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| Szczepy, w których może wystąpić problem oporności nabytej |
| <u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| Drobnoustroje o oporności naturalnej |
| <u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Legionella pneumophila</i> |
| <u>Inne drobnoustroje</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| [§] Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym. ¹ Ta postać produktu Auglavin PPH Extra jest odpowiednia do leczenia zakażeń wywołanych przez opornego na penicylinę <i>Streptococcus pneumoniae</i> tylko w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.1). 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 średnie (\pm SD) parametry farmakokinetyczne produktu zawierającego amoksycylinę z kwasem klawulanowym, podawanego dzieciom w dawce 45 mg + 3,2 mg/kg mc. co 12 godzin.

| Dawkowanie | C_{max} | T_{max}^* | $AUC_{(0-24h)}$ | $T_{1/2}$ |
|--|----------------------|------------------|-------------------------------------|-------------------|
| | ($\mu\text{g/ml}$) | (h) | (($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)) | (h) |
| | Amoksycylina | | | |
| Amoksycylina z kwasem klawulanowym w dawce | 15,7 $\pm 7,7$ | 2,0 (1,0-4,0) | 59,8 $\pm 20,0$ | 1,4 $\pm 0,35$ |
| | Kwas klawulanowy | | | |

| | | | | |
|---|-------------|------------------|-------------|--------------|
| 45 mg/kg AMX i 3,2 mg/kg CA co 12 godzin | 1,7 ±0,9 | 1,1 (1,0-4,0) | 4,0 ±1,9 | 1,1 ±0,29 |
| AMX – amoksycyлина, 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. Amoksycyлина 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 amoksycyлина jak i kwas klawulanowy przenikają przez łożysko (patrz punkt 4.6).

Metabolizm

Amoksycyлина 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 dobrać 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 Auglavin PPH Extra 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 benzyłowy]

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 30 ml zawiesiny doustnej), 100 ml (do sporządzenia 50 ml lub 70 ml zawiesiny doustnej) lub 150 ml (do sporządzenia 100 ml zawiesiny doustnej) 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) |
|--------------------------------|---|---|
| (600 mg + 42,9 mg)/5 ml | 26 | 30 |
| | 43 | 50 |
| | 60 | 70 |
| | 85 | 100 |

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 24242

**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.