

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ramoclav, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 875 mg amoksycyliny (w postaci amoksycyliny trójwodnej) oraz 125 mg kwasu klawulanowego (w postaci klawulanianu potasu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe do białawych tabletki, w kształcie kapsułki z wytłoczeniem "RX509" po jednej stronie i kreską dzielącą po drugiej stronie.

Kreska dzieląca ma na celu jedynie ułatwienie przełamania tabletki dla łatwiejszego jej połknięcia, a nie podzielenie tabletki na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ramoclav wskazany jest w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych u dorosłych i dzieci (patrz pkt. 4.2, 4.4 i 5.1):

- ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane);
- ostre zapalenie ucha środkowego;
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);
- pozaszpitalne zapalenie płuc;
- zapalenie pęcherza moczowego;
- odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej;
- zakażenia kości i stawów, szczególnie zapalenie kości i szpiku.

Należy uwzględnić 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 leku Ramoclav do stosowania w leczeniu poszczególnych zakażeń należy brać pod uwagę:

- przewidywane patogeny i ich prawdopodobną wrażliwość na środki 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 produktów zawierających amoksycylinę z kwasem klawulanowym tj. takich, które zawierają większą dawkę amoksycyliny i (lub) zawierają amoksycylinę i kwas klawulanowy w innej proporcji (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ta moc produktu Ramoclav, stosowana u dorosłych i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg według poniższych zaleceń, zapewnia całkowitą dawkę dobową 1750 mg amoksycyliny i 250 mg kwasu klawulanowego, jeśli lek podawany jest dwa razy na dobę oraz 2625 mg amoksycyliny i 375 mg kwasu klawulanowego, jeśli lek podawany jest trzy razy na dobę. U dzieci o masie ciała < 40 kg ta moc produktu Ramoclav, 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 innego produktu zawierającego amoksycylinę i kwas klawulanowy, aby uniknąć niepotrzebnego podawania dużych dawek dobowych kwasu klawulanowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Czas trwania leczenia powinien być określany na podstawie odpowiedzi pacjenta na leczenie. Niektóre zakażenia (np. zapalenie szpiku kostnego) wymagają dłuższego leczenia. Nie należy przedłużać leczenia ponad 14 dni bez powtórnej kontroli stanu zdrowia pacjenta (patrz punkt 4.4 dotyczący przedłużonego leczenia).

Dzieci o masie ciała ≥ 40 kg, młodzież i dorośli

Zalecane dawki:

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

Dzieci o masie ciała < 40 kg

Leczenie dzieci może być prowadzone z zastosowaniem amoksycyliny z kwasem klawulanowym w tabletkach, zawiesinie 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;
- Podawanie do (70 mg + 10 mg)/kg mc./na dobę w dwóch dawkach podzielonych można rozważać w niektórych zakażeniach (takich jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok i zakażenia dolnych dróg oddechowych).

Nie stosować produktu Ramoclav w postaci tabletek u dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg, ponieważ tabletek tych nie można dzielić.

W poniższej tabeli przedstawiono dawkę (w mg/kg masy ciała), jaką przyjmuje dziecko o masie ciała od 25 kg do 40 kg po podaniu jednej tabletki 875 mg + 125 mg.

Masa ciała [kg]	40	35	30	25	Zalecana pojedyncza dawka [mg/kg masy ciała] (patrz
-----------------	----	----	----	----	---

					wyżej)
Amoksycyлина [mg/kg masy ciała] w pojedynczej dawce (1 tabletka powlekana)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5-22,5 (do 35)
Kwas klawulanowy [mg/kg masy ciała] w pojedynczej dawce (1 tabletka powlekana)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8-3,2 (do 5)

Dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg należy raczej leczyć amoksycyliną i kwasem klawulanowym w postaci zawiesiny doustnej.

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat dawek większych niż (45 mg + 6,4 mg)/kg mc./dobę produktów zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1. Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktów zawierających amoksycylinę z kwasem klawulanowym w proporcji 7:1 u dzieci poniżej 2 miesięcy, nie jest możliwe przedstawienie zaleceń dla tej populacji.

Osoby 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 postaci farmaceutycznych zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1, tak jak produkt Ramoclav, ze względu na brak zaleceń dotyczących możliwości dostosowania dawki.

Zaburzenie czynności wątroby

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

Sposób podawania

Produkt Ramoclav jest przeznaczony do podawania doustnego.

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

Leczenie można rozpocząć preparatem do stosowania pozajelitowego, zgodnie z ChPL, w postaci dożylniej, a następnie kontynuować preparatem doustnym.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia amoksycyliną z kwasem klawulanowym niezbędne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego uprzednio występujących reakcji nadwrażliwości na penicyliny lub cefalosporyny lub inne leki beta-laktamowe (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Notowano występowanie ciężkich, sporadycznie zakończonych zgonem, reakcji uczuleniowych (w tym reakcję anafilaktyczną i ciężkie niepożądane reakcje skórne) 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 z kwasem klawulanowym i wdrożyć alternatywny stosowny sposób leczenia.

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

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

Zastosowanie tej postaci leku Ramoclav 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. Tej postaci leku nie należy stosować w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* opornego na penicylinę.

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 w razie podejrzenia mononukleozy zakaźnej, ponieważ u pacjentów z mononukleozą zakaźną stwierdzono związek pomiędzy występowaniem odropodobnych wysypek, a zastosowaniem amoksycyliny.

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

Długotrwałe stosowanie może czasami powodować rozwój drobnoustrojów niewrażliwych na ten 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 produktu Ramoclav, a wszelkie dalsze podawanie amoksycyliny jest przeciwwskazane.

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

Działania niepożądane dotyczące wątroby notowano przeważnie u pacjentów płci męskiej i w podeszłym wieku i mogą one być związane z przedłużającym się leczeniem. Bardzo rzadko notowano je u dzieci. We wszystkich grupach pacjentów objawy pojawiają się zwykle podczas lub tuż po zakończeniu leczenia,

jednak w niektórych przypadkach mogą one nie być widoczne przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia. Są one zwykle przemijające. Zdarzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, a w wyjątkowo rzadkich przypadkach notowano zgony. Zgony prawie zawsze występowały u pacjentów z ciężkim schorzeniem podstawowym lub jednocześnie przyjmujących inne leki o znanym możliwym oddziaływaniu na wątrobę (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, opisywano występowanie zapalenia jelita grubego, o nasileniu od łagodnego 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 lek Ramoclav, przeprowadzić badanie lekarskie pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit.

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

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

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

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wydalanego moczu bardzo rzadko obserwowano krystalurię (obejmującą ostre uszkodzenie nerek), szczególnie podczas leczenia parenteralnego. Podczas podawania dużych dawek amoksycyliny, zaleca się zapewnienie odpowiedniej podaży płynów i wydalania moczu, by zminimalizować możliwość tworzenia się kryształków amoksycyliny w moczu. U pacjentów z cewnikiem w pęcherzu moczowym, należy regularnie sprawdzać drożność cewnika (patrz punkty 4.8 i 4.9).

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

Obecność kwasu klawulanowego w produkcie Ramoclav 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 przyjmujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym, u których nie stwierdzono później zakażenia grzybami z rodzaju *Aspergillus*. Stwierdzono występowanie reakcji krzyżowych polisacharydów i polifuranów nie pochodzących od grzybów *Aspergillus* z testem Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Z tego względu, interpretacji pozytywnych wyników testu u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy dokonywać ostrożnie i potwierdzić ją innymi metodami diagnostycznymi.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Doustne leki przeciwzakrzepowe i antybiotyki z grupy penicylin były szeroko stosowane w leczeniu, bez doniesień o interakcjach. Jednakże, w literaturze są opisywane przypadki zwiększenia się

międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u pacjentów leczonych acenokumarolem lub warfaryną, u których zastosowano leczenie amoksycyliną. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie, należy ściśle kontrolować czas protrombinowy lub INR po rozpoczęciu lub zakończeniu stosowania amoksycyliny. Ponadto, może być konieczna modyfikacja dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicyliny mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu powodując potencjalne zwiększenie toksyczności.

Probenecyd

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

Mycofenolan mofetylu

U pacjentów otrzymujących mycofenolan 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 w odniesieniu do ciąży, rozwoju embrionalnego lub płodowego, porodu lub rozwoju pourodzeniowego (patrz punkt 5.3).

Ograniczone dane dotyczące stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych. W pojedynczym badaniu u kobiet z przedterminowym, przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego, donoszono, że zapobiegawcze leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym może być związane ze zwiększonym ryzykiem martwiczego zapalenia jelit u noworodków. Należy unikać stosowania w ciąży, o ile lekarz nie uzna zastosowania leku za istotne.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak mogą wystąpić działania niepożądane (np. reakcje alergiczne, zawroty głowy, drgawki), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (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 amoksyliny z kwasem klawulanowym do obrotu według klasyfikacji układów i narządów MedDRA przedstawiono poniżej:

Dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych przyjęto następujące zasady:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

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

Częstość nieznana (nie można jej określić na podstawie dostępnych danych)

<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>	
Kandydoza skóry i błon śluzowych	Często
Nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	
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
<u>Zaburzenia układu immunologicznego¹⁰</u>	
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Anafilaksja	Częstość nieznana
Zespół choroby posurowiczej	Częstość nieznana
Alergiczne zapalenie naczyń	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Przemijająca nadmierna ruchliwość	Częstość nieznana
Drgawki ²	Częstość nieznana
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia serca</u>	
Zespół Kounisa	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
Biegunka	Bardzo często
Nudności ³	Często
Wymioty	Często
Niestrawność	Niezbyt często
Związane z antybiotykiem zapalenie jelita grubego ⁴	Częstość nieznana
Zapalenie jelit indukowane lekami	Częstość nieznana
Ostre zapalenie trzustki	Częstość nieznana
Czarny język włochaty	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) ALAT ⁵	Niezbyt często
Zapalenie wątroby ⁶	Częstość nieznana
Żółtaczką zastoinową ⁶	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej⁷</u>	
Wysypka skórna	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często
Pokrzywka	Niezbyt często
Rumień wielopostaciowy	Rzadko
Zespół Stevens-Johnsona	Częstość nieznana
Martwica toksyczno-rozplywna naskórka	Częstość nieznana
Pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry	Częstość nieznana

Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) ⁹	Częstość nieznana
Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	Częstość nieznana
linijna IgA dermatoza	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	
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 leku Ramoclav na początku posiłku. ⁴ W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4) ⁵ U pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi notowano umiarkowane zwiększenie AspAT i (lub) ALAT, jednak znaczenie tych obserwacji nie jest znane. ⁶ Zdarzenia te 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 4.3 ¹⁰ Patrz punkt 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
PL-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 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.

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: połączenia penicylin, w tym z inhibitorami beta-laktamazy; kod ATC: J01CR02.

Mechanizm działania

Amoksycylina jest półsyntetyczną penicyliną (antybiotykiem beta-laktamowym), 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 i śmierć komórki.

Amoksycylina podlega rozkładowi przez beta-laktamazy wytwarzane przez odporne bakterie i dlatego zakres działania samej amoksycyliny nie obejmuje organizmów, które wytwarzają te enzymy.

Kwas klawulanowy jest beta-laktamem o budowie podobnej do penicylin. Unieczynnia niektóre beta-laktamazy, co zapobiega unieczynnieniu amoksycyliny. Sam kwas klawulanowy nie działa przeciwbakteryjnie w stopniu użytecznym klinicznie.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Mechanizmy oporności

Istnieją dwa główne mechanizmy oporności na amoksycylinę z kwasem klawulanowym:

- Unieczynnienie przez beta-laktamazy bakteryjne, które nie są hamowane przez kwas klawulanowy w tym klasy B, C i D.
- Zmiana struktury PBP, co zmniejsza powinowactwo leku przeciwbakteryjnego do miejsca docelowego.

Nieprzepuszczalność błony komórkowej bakterii lub mechanizmy pompy wyrzutowej mogą wywoływać oporność bakterii lub przyczyniać się do jej wystąpienia, zwłaszcza u bakterii Gram-ujemnych.

Wartości graniczne

Wartości graniczne MIC amoksycyliny z kwasem klawulanowym zostały określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*, wersja 13)

Drobnoustrój	Wartości graniczne wrażliwości (µg/ml)	
	Wrażliwy	Oporny
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus spp.</i>	Przypis ^{3a, 3b, 4}	Przypis ^{3a, 3b, 4}
<i>Enterococcus spp.</i> ¹	$\leq 4^{1, 5}$	$> 8^{1, 5}$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ^{2b, 8}	Przypis ^{2b}	Przypis ^{2b}
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	$\leq 0,5^1$	$> 1^1$
Enterobacterales w niepowikłanych	$\leq 32^1$	> 32

zakażeniach układu moczowego			
Gram-ujemne bakterie beztlenowe	$\leq 4^1$		$> 8^1$
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe (oprócz <i>Clostridioides difficile</i>)	$\leq 4^1$		$> 8^1$
Wartości graniczne nie związane z gatunkiem ¹	$\leq 2^1$		$> 8^1$
Paciorkowce z grupy viridans ⁸	Przypis ⁹		Przypis ⁹
<i>Pasteurella spp.</i>	$\leq 1^1$		$> 1^1$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$\leq 0.001^1$		$> 8^1$

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

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

2b Wrażliwość paciorkowców z grup A, B, C i G na penicyliny wnioskuje się na podstawie wrażliwości na penicylinę benzylową (wskazania inne niż zapalenie opon mózgowych) z wyjątkiem fenoksymetylopenicyliny i penicylin izoksazolilowych dla paciorkowców grupy B.

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

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

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

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

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

graniczne, można zgłosić wrażliwość bez przeprowadzania dalszych badań.

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

⁸ Dodanie inhibitora beta-laktamazy nie zwiększa korzyści klinicznej.

⁹ Penicylina benzylowa (oznaczanie wartości MIC lub dyfuzja krążkowa) może być stosowana w przesiewowym testowaniu paciorkowców z grupy *viridans* pod kątem oporności na antybiotyki beta-laktamowe. Izolaty, sklasyfikowane za pomocą testu przesiewowego jako ujemne, mogą być uznane jako wrażliwe na antybiotyki beta-laktamowe, dla których podane są kliniczne wartości graniczne. Izolaty, sklasyfikowane za pomocą testu przesiewowego jako dodatnie, powinny być badane pod kątem wrażliwości na poszczególne antybiotyki. Dla izolatów z ujemnym wynikiem testu przesiewowego wobec penicyliny benzylowej (wartość MIC $\leq 0,25$ mg/l), wrażliwość może być wnioskowana na podstawie penicyliny benzylowej lub ampicyliny. Dla izolatów z dodatnim wynikiem testu przesiewowego wobec penicyliny benzylowej (wartość MIC $> 0,25$ mg/l), wrażliwość wnioskowana jest na podstawie ampicyliny.

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.

<p><u>Szczepy zwykle wrażliwe</u></p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (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></p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Szczepy, w których może wystąpić problem oporności nabytej</u></p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$</p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i></p>

<i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Drobnoustroje z opornością wrodzoną</u>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Inne drobnoustroje</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i>
§ Naturalna pośrednia wrażliwość i brak nabytego mechanizmu oporności. £ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym. ¹ W leczeniu zakażeń <i>Streptococcus pneumoniae</i> , który jest odporny na penicyliny, nie należy stosować tej postaci amoksycyliny z kwasem klawulanowym (patrz punkty 4.2 i 4.4). ² W niektórych krajach UE zgłaszano występowanie szczepów o zmniejszonej wrażliwości u więcej niż 10% szczepów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Poniżej przedstawiono wyniki farmakokinetyczne badania, w którym preparat amoksycyliny z kwasem klawulanowym (tabletki 875 mg/125 mg, dwa razy na dobę) podawano na czczo grupom zdrowych ochotników.

Średnie (\pm SD) parametry farmakokinetyczne					
Podawane substancje czynne	Dawka (mg)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} * (h)	AUC _(0-24h) (μg.h/ml)	T _{1/2} (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 (przedział)					

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 wiąże się z białkami. Objętość dystrybucji wynosi około 0,3-0,4 l/kg dla amoksycyliny i około 0,2 l/kg dla kwasu klawulanowego.

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

Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na znaczącą retencję tkankową pochodnych żadnego ze składników leku. Amoksycylinę, podobnie jak większość penicylin, można wykryć w mleku kobiecym. W mleku kobiecym można również wykryć śladowe ilości kwasu klawulanowego.

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 doustnej dawki produktu Ramoclav 250 mg/125 mg lub 500 mg/125 mg w postaci tabletek. W różnych badaniach stwierdzono, że w okresie 24 godzin, 50-85% amoksycyliny i 27-60% kwasu klawulanowego było wydalane z moczem. Największa ilość kwasu klawulanowego była wydalana w ciągu pierwszych dwóch godzin po podaniu.

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

Wiek

Okres półtrwania amoksycyliny w fazie eliminacji u 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 wcześniaków) w pierwszym tygodniu życia, leku nie należy podawać częściej niż dwa razy na dobę z powodu niedojrzałości nerkowej drogi wydalania. U pacjentów w podeszłym wieku, prawdopodobieństwo zmniejszonej czynności nerek jest większe, dlatego należy starannie dobierać dawki i przydatne może być monitorowanie czynności nerek.

Płeć

Po podaniu doustnym amoksycyliny z kwasem klawulanowym zdrowym mężczyznom i kobietom, nie stwierdzono znaczącego wpływu płci na farmakokinetykę amoksycyliny ani 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 dobierać dawki, które pozwalają zapobiegać niepożądanym kumulacji amoksycyliny, a jednocześnie umożliwiają zachowanie odpowiedniego 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 badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości produktu Ramoclav lub jego składników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon (K 30)
Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy
Magnezu stearynian

Skład otoczki

Makrogol 400
Opadry 03B58965 White:
Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Al w saszetce (folia poliestrowa/folia aluminiowa/folia poliestrowa/polietylen) z saszetką zawierającą 1 g środka pochłaniającego wilgoć.

Nie połykać środka osuszającego znajdującego się wewnątrz saszetki.

W opakowaniach znajduje się 8, 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 28, 30, 60 lub 100 tabletek powlekanych.

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

Nie ma szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY ZEZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa
Polska

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20954

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.02.2013

Data przedłużenia ostatniego pozwolenia: 17.09.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.06.2023 r.