

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amylan ES, (600 mg+42,9 mg)/5 mL, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każde 5 mL sporządzonej zawiesiny zawiera 600 mg amoksycyliny (w postaci amoksycyliny trójwodnej) i 42,9 mg kwasu klawulanowego (w postaci potasu klawulanianu).

Każdy mL sporządzonej zawiesiny zawiera 120 mg amoksycyliny (w postaci amoksycyliny trójwodnej) i 8,58 mg kwasu klawulanowego (w postaci potasu klawulanianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: maltodekstryna (glukoza).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Proszek o barwie białej lub żółtawej.

Biała lub żółtawa zawiesina o smaku truskawkowym

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Amylan ES jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń wywołanych lub uznanych za prawdopodobnie wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* opornego na penicylinę, u dzieci w wieku co najmniej 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 pojedynczej substancji czynnej

Określając dawkę produktu leczniczego Amylan ES do stosowania w leczeniu poszczególnych zakażeń należy brać pod uwagę:

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

Nie należy przedłużać leczenia powyżej 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 zawiesiny produktu Amylan ES u dorosłych i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg, nie jest możliwe przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania.

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

Zalecana dawka zawiesiny produktu Amylan ES wynosi $(90 + 6,4 \text{ mg})/\text{kg mc./dobę}$ w dwóch dawkach podzielonych.

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Amylan ES u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z klirensen kreatyniny (CrCl) większym niż 30 mL/min. U pacjentów z klirensen kreatyniny mniejszym niż 30 mL/min., nie jest zalecane stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym, ze względu na brak dostępnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Amylan ES przeznaczony jest do podawania doustnego.

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

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem – patrz punkt 6.6. Wstrząsnąć butelką przed każdym podaniem dawki (patrz punkt 6.6). Produkt leczniczy podaje się doustnie przy pomocy łyżki lub strzykawki lub miarki dozującej dołączonej do opakowania.

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 (np. anafilaksji) na inny antybiotyk beta-laktamowy (np. cefalosporynę, karbapenem lub monobaktam).

Wystąpienie w przeszłości żółtaczk i (lub) zaburzeń czynności wątroby spowodowanych przez amoksycylinę z kwasem klawulanowym (patrz punkt 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia amoksycyliną należy zebrać dokładny wywiad dotyczący uprzednio występujących reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne antybiotyki beta-laktamowe (patrz punkty 4.3 i 4.8).

U pacjentów leczonych penicylinami notowano występowanie ciężkich, sporadycznie zakończonych zgonem reakcji uczuleniowych (w tym anafilaktycznych i ciężkich niepożądanych reakcji skórnych). Reakcje nadwrażliwości mogą prowadzić do rozwinięcia się zespołu Kounisa, czyli poważnej reakcji alergicznej, która może prowadzić do zawału serca (patrz punkt 4.8). Możliwość wystąpienia takich reakcji jest bardziej prawdopodobna 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 alternatywne leczenie.

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

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

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

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

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

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

Uogólniony rumień z krostkami i gorączką, występujący na początku leczenia, może być objawem ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. acute generalised exanthemous pustulosis), patrz punkt 4.8. Jeśli taka reakcja wystąpi, konieczne jest odstawienie amoksycyliny z kwasem klawulanowym i jest przeciwwskazane 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 niemal każdego z leków przeciwbakteryjnych (w tym amoksycyliny) opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia okrężnicy, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu stosowania jakiegokolwiek antybiotyku. Jeśli wystąpi zapalenie okrężnicy w związku ze stosowaniem antybiotyku, należy natychmiast odstawić amoksycylinę z kwasem klawulanowym, zbadać pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. W takiej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit.

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

U pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym rzadko notowano wydłużenie czasu protrombinowego. W przypadku jednoczesnego przepisania leków przeciwzakrzepowych należy

przewodzą odpowiednie kontrole. Może być konieczna modyfikacja dawek stosowanych doustnie leków przeciwzakrzepowych w celu utrzymania właściwego zmniejszenia krzepliwości krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

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

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

Zawartość kwasu klawulanowego w produkcie Amylan ES może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez błony komórkowe krwinek czerwonych, prowadzące do fałszywie dodatnich wyników testu Coombsa

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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 dawkę to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwzakrzepowe podawane doustnie

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

Metotreksat

Penicyliny mogą zmniejszyć wydalanie metotreksatu, co może zwiększać jego toksyczność.

Probenecyd

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania probenecydu. Zmniejsza on nerkowe wydzielanie kanalikowe amoksycyliny. Jednoczesne stosowanie probenecydu może powodować zwiększone i długotrwałe stężenie amoksycyliny we krwi. Działanie to nie dotyczy kwasu klawulanowego.

Mykofenolan mofetylu

U pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu notowano zmniejszenie minimalnego stężenia

czynnego metabolitu (kwasu mykofenolowego, ang. mycophenolic acid, MPA) o około 50% po rozpoczęciu doustnej terapii amoksycyliną z kwasem klawulanowym. Zmiany stężenia minimalnego nie muszą dokładnie odpowiadać zmianom w całkowitej ekspozycji na MPA. Dlatego zazwyczaj nie są konieczne zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres 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 i (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 błon płodowych, 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 za konieczne.

Karmienie piersią

Obie substancje czynne przenikają do mleka ludzkiego (nieznany jest wpływ kwasu klawulanowego na karmione piersią niemowlę). W rezultacie, możliwe jest wystąpienie biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych u karmionego piersią niemowlęcia, w związku z tym może być konieczne przerwanie karmienia piersią. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można stosować w czasie karmienia piersią jedynie po dokonaniu przez lekarza prowadzącego oceny stosunku korzyści do ryzyka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

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

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Kandydoza skóry i błon śluzowych	Często
Nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Odwracalna leukopenia (w tym neutropenia)	Rzadko
Małopłytkowość	Rzadko
Odwracalna agranulocytoza	Częstość nieznana
Niedokrwistość hemolityczna	Częstość nieznana

Wydłużenie czasu krwawienia i czasu protrombinowego 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 nadpobudliwość	Częstość nieznana
Drgawki ²	Częstość nieznana
Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	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 (rogowacenie czarne brodawek języka)	Częstość nieznana
Ostre zapalenie trzustki	Częstość nieznana
Zapalenie jelit indukowane lekami	Częstość nieznana
Przebarwienia zębów ⁵	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT ⁶	Niezbyt często
Zapalenie wątroby ⁷	Częstość nieznana
Żółtaczka cholestatyczna 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
Obecność kryształów w moczu ⁹ (obejmująca ostre uszkodzenie nerek)	Częstość nieznana
¹ Patrz punkt 4.4. ² Patrz punkt 4.4. ³ Nudności są częściej związane ze stosowaniem większych dawek doustnych. Jeśli objawy żołądkowo-jelitowe są znaczące, mogą być zmniejszone poprzez stosowanie Amylanu ES na początku posiłku ⁴ W tym rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4). ⁵ Bardzo rzadko opisywano powierzchowne przebarwienia zębów u dzieci. Odpowiednia higiena jamy ustnej może pomóc zapobiec wystąpieniu przebarwień, które zwykle można usunąć podczas szczotkowania ⁶ Umiarkowane zwiększenie AspAT i (lub) AlAT obserwowano u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi, ale znaczenie tych obserwacji nie jest znane ⁷ Te zdarzenia zauważono podczas stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4).	

⁸ Leczenie należy przerwać w razie wystąpienia jakiegokolwiek skórnej reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).

⁹ Patrz punkt 4.9

¹⁰ Patrz punkt 4.3

¹¹ Patrz punkty 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301,

Faks: + 48 22 49 21 309,

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania

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

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki leku mogą wystąpić drgawki.

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

Leczenie zatrucia

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

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można usunąć z krążenia metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: : leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego; połączenia penicylin z inhibitorami beta-laktamazy, kod ATC: J01CR02

Mechanizm działania

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

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

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Czas, w którym stężenie leku utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia hamującego ($T > MIC$) jest uznany 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 (ang. efflux) mogą wywoływać oporność bakterii lub przyczynić się do jej wystąpienia, szczególnie u bakterii Gram-ujemnych.

Wartości graniczne

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

Drobnoustrój	Wartości graniczne [$\mu\text{g/mL}$]	
	Wrażliwy	Oporny
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	$\leq 0,001$ ²	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i>	Note ³	Note ³
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C and G ^{5,6}	$\leq 0,25$	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{1,4,6}	$\leq 0,5$	> 1

¹ Na potrzeby badania wrażliwości stężenie kwasu klawulanowego ustalono na poziomie 2 mg/l

² EUCAST wprowadził wartości graniczne, które kategoryzują szczepy typu dzikiego (drobnoustroje bez wykrywalnych fenotypowo nabytych mechanizmów oporności na dany lek) jako „wrażliwy, zwiększona ekspozycja (I)” zamiast „wrażliwy, standardowy schemat dawkowania (S)”. Wartości graniczne wrażliwości dla kombinacji drobnoustrój-lek – wyszczególnione są jako odgórnie przyjęte wartości graniczne „wykraczające poza skalę” wynosi $S \leq 0,001 \mu\text{g/mL}$

³ Większość *S.aureus* wytwarza penicylinazę, a niektóre z nich są odporne na metycylinę. Każdy z tych mechanizmów powoduje ich oporność na penicylinę benzyłową, 12 fenoksymetylopenicylinę, ampicylinę, amoksycylinę, piperacylinę i tikarcylinę. Gronkowce wykazujące wrażliwość na penicylinę benzyłową i cefoksytynę mogą być opisywane jako wrażliwe na wszystkie penicyliny. Gronkowce wykazujące oporność na penicylinę benzyłową, ale wrażliwe na cefoksytynę, są wrażliwe na połączenie penicylin z inhibitorami beta-laktamaz oraz penicyliny izoksazolilowe (oksacylinę, kloksacylinę, dikloksacylinę i flukloksacylinę) oraz nafcylinę. W przypadku leków podawanych doustnie należy zapewnić wystarczającą ekspozycję w miejscu zakażenia. Gronkowce wykazujące oporność na cefoksytynę są odporne na wszystkie penicyliny.

⁴ W celu wykluczenia obecności mechanizmów oporności na antybiotyki beta-laktamowe należy przeprowadzić badanie przesiewowe z zastosowaniem krążka z oksacyliną 1 μg lub wykonać oznaczenie wartości MIC penicyliny benzyłowej. Jeżeli wynik badania przesiewowego będzie ujemny (strefa zahamowania wzrostu wokół krążka z oksacyliną $\geq 20 \text{ mm}$ lub wartość MIC penicyliny benzyłowej $\leq 0,06 \text{ mg/l}$), wszystkie antybiotyki beta-laktamowe, dla których ustalono kliniczne wartości graniczne, w tym te w „komentarzach” mogą być zgłaszane jako wrażliwe bez dalszych badań.

⁵ Wartości graniczne podane w tabeli opierają się na wartościach granicznych penicyliny benzylowej.

⁶ Dodanie inhibitora beta-laktamazy nie zwiększa korzyści klinicznych

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

Gatunki zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)[‡]

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes i inne paciorkowce beta-hemolizujące

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Gatunki, w których może wystąpić problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Klebsiella pneumoniae

Drobnoustroje z wrodzoną opornością

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Legionella pneumophila

Inne drobnoustroje

Chlamydomphila pneumoniae

Chlamydomphila psittaci

Coxiella burnetti

Mycoplasma pneumoniae

[‡] Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym

¹ Ta postać amoksycyliny z kwasem klawulanowym jest odpowiednia do leczenia zakażeń wywołanych przez opornego na penicylinę *Streptococcus pneumoniae* tylko w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.1).

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

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 z kwasem klawulanowym 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 OS) parametry farmakokinetyczne amoksycyliny z kwasem klawulanowym, podawanych dzieciom w dawce 45 mg + 3,2 mg/kg mc. co 12 godzin.

Podawane substancje czynne	C _{max}	T _{max} *	AUC _(0-24 godz.)	T 1/2
	[µg/mL]	[godz.]	[µg·godz/mL]	[godz.]
amoksycylina z kwasem klawulanowym w dawce 45 mg/kg mc. AMX i 3,2 mg/kg mc. CA co 12 godzin	Amoksycylina			
	15,7 ±7,7	2,0 (1,0-4,0)	59,8 ± 20,0	1,4 ±0,35
	Kwas klawulanowy			
	1,7 ±0,9	1,1 (1,0-4,0)	4,0 ±1,9	1,1 ±0,29
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 obecność zarówno amoksycyliny, jak i kwasu klawulanowego stwierdzano w pęcherzyku żółciowym, tkankach jamy brzusznej, skórze, tkance tłuszczowej, mięśniach, płynie stawowym, płynie otrzewnowym, żółci i ropie. Amoksycylina nie przenika wystarczająco do płynu mózgowo-rdzeniowego.

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

Wykazano, że zarówno amoksycylina, jak i kwas klawulanowy przenikają przez barierę łożyska (patrz punkt 4.6).

Metabolizm

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

Wydalenie

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

U zdrowych osób średni okres półtrwania amoksycyliny z kwasem klawulanowym w fazie eliminacji wynosi około 1 godziny, a średni klirens całkowity około 25 l/godzinę. Około 60-70% amoksycyliny i około 40-65% kwasu klawulanowego jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu w ciągu 6 pierwszych godzin od podania w pojedynczej amoksycyliny z kwasem klawulanowym w postaci tabletek o mocy 250 mg + 125 mg lub 500 mg + 125 mg. W różnych badaniach wykazano, że wydalanie nerkowe w czasie 24 godzin wynosi 50-85% dla amoksycyliny i pomiędzy 27-60% dla kwasu klawulanowego. Największe ilości kwasu klawulanowego wydalane są w ciągu pierwszych 2 godzin od podania.

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

Wiek

Okres półtrwania amoksycyliny w fazie eliminacji u dzieci w wieku około 3 miesięcy do 2 lat jest zbliżony do wartości uzyskiwanych u starszych dzieci i u dorosłych. U bardzo małych dzieci (w tym u wcześniaków) w pierwszym tygodniu życia leku nie należy podawać częściej niż dwa razy na dobę ze względu na niedojrzałość nerkowej drogi wydalania. U osób w podeszłym wieku prawdopodobieństwo zmniejszonej czynności nerek jest większe, dlatego należy starannie dobierać dawkę i przydatne może być kontrolowanie czynności nerek.

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, oraz 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

Dwutlenek krzemu

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

Zawiesina po rekonstytucji: 7 dni.

Zawiesinę po rekonstytucji przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C-8°C do 7 dni. Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Suchy proszek: nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła typu III koloru oranżowego zawierająca proszek do rekonstytucji 50 mL lub 100 mL zawiesiny doustnej z zakrętką z PP. Butelka umieszczona jest w pudełku tekturowym wraz z dozownikiem w postaci: 6 mL strzykawki z PE/PS lub 5 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

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

Instrukcja rekonstytucji zawiesiny

Przed użyciem należy sprawdzić czy zabezpieczenie korka nie zostało naruszone. Należy wstrząsnąć butelką w celu rozluźnienia proszku. Napełnić butelkę wodą tuż 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.

Dalsze informacje dotyczące sporządzania zawiesiny doustnej

Tabela 1: Opis całkowitej objętości wody jaką należy dodać w celu rekonstytucji 50 ml lub 100 ml zawiesiny doustnej

Moc	Odpowiadająca wielkość opakowania	Objętość wody, jaką należy dodać [mL]	Końcowa objętość sporządzonej zawiesiny doustnej [mL]
(600 mg+42,9 mg)/5 mL	Butelka 50 mL	43	50
	Butelka 100 mL	85	100

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27319

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.08.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2024