

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml sporządzonej zawiesiny (co odpowiada 0,3 g proszku) zawiera 120 mg amoksycyliny (w postaci amoksycyliny trójwodnej) i 8,58 mg kwasu klawulanowego (w postaci klawulanianu potasu).

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml sporządzonej zawiesiny (co odpowiada 0,3 g proszku) zawiera 0,0034 mg alkoholu benzyłowego, mniej niż 0,0008 mg etanolu i mniej niż 0,0000034 siarczynów.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.
Proszek o barwie białej do jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Amoksiklav 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 pojedynczego składnika.

Określając dawkę produktu Amoksiklav 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 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 Amoksiklav ES 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 Amoksiklav ES wynosi $(90 + 6,4 \text{ mg})/\text{kg mc.}/\text{dobę}$ w dwóch dawkach podzielonych.

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki 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 Amoksiklav ES, ze względu na brak zaleceń dotyczących możliwości dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

Produkt Amoksiklav ES przeznaczony jest do podawania doustnego.

Produkt należy podawać na początku spożywanego posiłku w celu zminimalizowania możliwości wystąpienia nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego. Po przyjęciu zawiesiny pacjent powinien wypić szklankę wody.

Należy wstrząsnąć butelką z lekiem w celu rozluźnienia proszku, dodać zaleconą ilość wody, odwrócić do góry dnem i wstrząsać.

Należy wstrząsnąć butelką przed podaniem każdej dawki.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

U pacjentów leczonych penicylinami notowano występowanie ciężkich i sporadycznie zakończonych zgonem reakcji nadwrażliwości (w tym reakcję anafilaktyczną i ciężkie niepożądane reakcje skórne). Reakcje nadwrażliwości mogą prowadzić do rozwinięcia się zespołu Kounisa, czyli poważnej reakcji alergicznej, która może prowadzić do zawału serca (patrz punkt 4.8). Ich wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u osób, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny i u osób z chorobami atopowymi. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna leczenie amoksycyliną z kwasem

klawulanowym należy przerwać i wdrożyć alternatywny sposób leczenia.

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 podaniu 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 produktu Amoksiklav ES, w następstwie czego podawanie amoksycyliny jest przeciwwskazane.

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

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

Podczas stosowania niemal każdego z leków przeciwbakteryjnych (w tym amoksycyliny) opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia okrężnicy, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu stosowania jakiegokolwiek antybiotyku. Jeśli wystąpi zapalenie okrężnicy w związku ze stosowaniem antybiotyku, należy natychmiast odstawić amoksycylinę z kwasem klawulanowym, zbadać pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. W takiej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie 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. Podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwzakrzepowymi 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 punkty 4.8 i 4.9).

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

Zawartość kwasu klawulanowego w produkcie Amoksiklav 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.

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

Ten produkt leczniczy zawiera 0,017 mg alkoholu benzylowego w 5 ml zawiesiny (co odpowiada 1,5 g proszku). Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne. Zwiększone ryzyko u małych dzieci (w wieku poniżej 3 lat) z powodu kumulacji. Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby lub u kobiet w ciąży z powodu ryzyka kumulacji i toksyczności (kwasica metaboliczna).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 0,004 mg alkoholu (etanolu) w 5 ml zawiesiny (co odpowiada 1,5 g proszku). Ilość alkoholu w 5 ml tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub 1 ml wina. Mała ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 0,000017 mg siarczynów w 5 ml zawiesiny (co odpowiada 1,5 g proszku). Produkt leczniczy rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

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 długo utrzymujące się 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 wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub na 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 przedwczesnym pęknięciem błon płodowych w ciąży niedonoszonej wykazano, że zapobiegawcze podanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem martwiczego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy u noworodków. Należy unikać stosowania w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna to za konieczne.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak 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 serca	
Zespół Kounisa	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego²	
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Anafilaksja	Częstość nieznana
Zespół przypominający chorobę posurowiczą	Częstość nieznana
Alergiczne zapalenie naczyń	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Przemijająca nadmierna ruchliwość	Częstość nieznana
Drgawki ¹	Częstość nieznana
Jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	Często
Nudności ³	Często
Wymioty	Często
Niestrawność	Niezbyt często
Zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyku ⁴	Częstość nieznana
Czarny język włochaty	Częstość nieznana
Przebarwienie 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
Żółtaczką cholestatyczną 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
Toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella]	Częstość nieznana

Pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry	Częstość nieznana
Ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP) ¹	Częstość nieznana
Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS)	Częstość nieznana
Symetryczna, wyprzeniowa i zgięciowa osutka wywołana lekiem (ang. <i>Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema</i> , SDRIFE) (Zespół pawiana)	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
¹ Patrz punkt 4.4 ² Patrz punkty 4.3 i 4.4 ³ Nudności są częściej związane ze stosowaniem większych dawek doustnych. Jeśli występują objawy ze strony przewodu pokarmowego, można je zmniejszyć, przyjmując produkt Amoksiklav ES z posiłkiem. ⁴ W tym rzekomoblioniaste zapalenie okrężnicy i krwotoczne zapalenie okrężnicy (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 U pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi notowano umiarkowane zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT, ale znaczenie tej obserwacji nie jest znane. ⁷ Takie zdarzenia notowano podczas stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4). ⁸ W razie wystąpienia objawów alergicznego zapalenia skóry leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4). ⁹ Patrz punkt 4.9	

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.

Mechanizmy oporności

Dwa główne mechanizmy oporności na amoksycylinę z kwasem klawulanowym to:

- unieczynnienie przez beta-laktamazy bakteryjne, które nie są hamowane przez kwas klawulanowy, w tym należące do klasy B, C i D;
- zmiana struktury białek wiążących penicyliny (ang. *penicillin binding proteins*, PBP), co zmniejsza powinowactwo leku przeciwbakteryjnego do miejsca docelowego.

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

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) dla amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Są one wymienione tutaj:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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

<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę) [‡]

<i>Streptococcus pneumoniae</i> [‡]

<i>Streptococcus pyogenes</i> i inne paciorkowce beta-hemolizujące
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i>
Gatunki, w których może wystąpić problem oporności nabytej
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Drobnoustroje z wrodzoną opornością
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Legionella pneumophila</i>
<u>Inne drobnoustroje</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
£ 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 <i>Streptococcus pneumoniae</i> 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 są całkowicie zdysocjowane w roztworach wodnych w fizjologicznym pH. Obie substancje czynne są szybko i dobrze wchłaniane po podaniu doustnym. Po podaniu doustnym dostępność biologiczna amoksycyliny i kwasu klawulanowego wynosi około 70%. Profil stężeń obu substancji w osoczu jest zbliżony, a czas do uzyskania największego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi w każdym przypadku 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.

Średnie (\pm OS) wartości parametrów farmakokinetycznych				
Podawane substancje czynne	C_{max}	T_{max}^*	$AUC_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
	(μ g/ml)	(h)	((μ g.h/ml)	(h)
Amoksycylina				
amoksycylina z kwasem klawulanowym w dawce 45 mg/kg mc. AMX i 3,2 mg/kg mc. CA co 12 godzin	15,7 \pm 7,7	2,0 (1,0-4,0)	59,8 \pm 20,0	1,4 \pm 0,35
Kwas klawulanowy				
amoksycylina z kwasem klawulanowym w dawce 45 mg/kg mc. AMX i 3,2 mg/kg mc. CA co 12 godzin	1,7 \pm 0,9	1,1 (1,0-4,0)	4,0 \pm 1,9	1,1 \pm 0,29
AMX – amoksycylina, CA – kwas klawulanowy * mediana (zakres)				

Stężenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego w surowicy uzyskiwane po podaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym są podobne do stężeń uzyskiwanych po doustnym podaniu równoważnych dawek amoksycyliny lub kwasu klawulanowego osobno.

Dystrybucja

Z całkowitej ilości leku w osoczu około 25% kwasu klawulanowego i 18% amoksycyliny związane jest z białkami. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 0,3-0,4 l/kg dla amoksycyliny i około 0,2 l/kg 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 istotnego wpływu płci na farmakokinetykę żadnej z substancji czynnych produktu.

Zaburzenia czynności nerek

Całkowity klirens surowiczy amoksycyliny z kwasem klawulanowym zmniejsza się proporcjonalnie

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

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

Nie przeprowadzono badań rakotwórczego działania produktu Amoksiklav ES ani jego składników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy

Sodu cytrynian

Celuloza mikrokrystaliczna

Karmeloza sodowa

Guma ksantan

Krzemionka koloidalna bezwodna

Dwutlenek krzemu

Aromat malinowy (zawierający składniki poprawiające smak i zapach, maltodekstrynę kukurydzianą, glikol propylenowy, triocetan glicerolu, alkohol benzylowy, etanol i sól)

Aromat pomarańczowy (zawierający naturalne i sztuczne składniki poprawiające smak i zapach, maltodekstrynę kukurydzianą, skrobię kukurydzianą, sól i siarczyny)

Aromat karmelowy (zawierający składniki poprawiające smak i zapach, maltodekstrynę kukurydzianą, cytrynian trietylu, etanol i sól)

Sacharyna sodowa (E 954)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Proszek: 2 lata

Przygotowana zawiesina: 10 dni

Przygotowaną zawiesinę należy przechowywać w lodówce (2°C - 8 °C) i używać w ciągu 10 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 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

Butelki ze szkła bursztynowego (typ III) o pojemności 100 lub 180 ml zamykane polipropylenową zakrętką z membraną uszczelniającą lub polipropylenowo-polietylenową zakrętką z membraną uszczelniającą i pakowane ze strzykawką z miarką o korpusie z polipropylenu oraz polietylenowym tłokiem i korkiem. Całkowity zakres strzykawki z miarką wynosi od 0,5 do 5 ml. Każdy czarny nadruk reprezentuje 0,1 ml

1 butelka zawierająca 17,7 g proszku (do sporządzenia 50 ml zawiesiny doustnej)

1 butelka zawierająca 33,8 g proszku (do sporządzenia 100 ml zawiesiny doustnej)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed użyciem należy sprawdzić czy uszczelka zabezpieczająca zakrętkę nie została naruszona. Postukać w butelkę do momentu, aż proszek będzie sypki. Dodać około 2/3 całkowitej objętości wody do sporządzenia zawiesiny (patrz tabela poniżej) i energicznie wstrząsnąć, aby zawiesić proszek. Dodać pozostałą objętość wody i ponownie energicznie wstrząsnąć.

Alternatywny sposób sporządzania zawiesiny: Postukać w butelkę do momentu, aż proszek będzie sypki. Uzupelnąć butelkę wodą do poziomu tuż poniżej kreski zaznaczonej na etykiecie. Zakręcić zakrętkę, odwrócić butelkę i energicznie wstrząsnąć. Następnie uzupełnić wodę w butelce dokładnie do poziomu kreski. Ponownie zakręcić zakrętkę, odwrócić butelkę i energicznie wstrząsnąć.

Po sporządzeniu produkt leczniczy jest jednorodną zawiesiną o barwie prawie białej do jasnożółtej.

Wielkość opakowania	Moc	Objętość wody, jaką należy dodać, aby sporządzić zawiesinę (ml)	Końcowa objętość sporządzonej zawiesiny doustnej (ml)
1 butelka zawierająca 17,7 g proszku (do przygotowania 50 ml zawiesiny)	(600 mg + 42,9 mg)/5 ml	46	50
1 butelka zawierająca 33,8 g proszku (do przygotowania 100 ml zawiesiny)	(600 mg + 42,9 mg)/5 ml	88	100

Dobrze wstrząsnąć butelką przed każdym użyciem.

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

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26283

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.03.2021

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

20.02.2026 r.