

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amoksiklav, (875 mg + 125 mg), tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera 875 mg amoksycyliny (*Amoxicillinum*) w postaci amoksycyliny trójwodnej oraz 125 mg kwasu klawulanowego (*Acidum clavulanicum*) w postaci klawulanianu potasu. Stosunek substancji czynnych wynosi 7:1.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę powlekana zawiera 24 mg potasu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Biała lub z odcieniem kremowym, owalna, obustronnie wypukła tabletkę powlekana, o długości około 22,5 mm i szerokości 10,5 mm, z linią podziału po obu stronach.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Amoksiklav jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych u dorosłych i u dzieci (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

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

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawki są wyrażone w odniesieniu do zawartości amoksycyliny z kwasem klawulanowym, z wyjątkiem określenia dawek w odniesieniu do pojedynczego składnika.

Wybór dawki produktu Amoksiklav stosowanej w leczeniu poszczególnych zakażeń powinien uwzględnić:

- 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 niżej.

W razie konieczności należy rozważyć zastosowanie innych postaci lub mocy produktu Amoksiklav, tj. takich, które zawierają większe dawki amoksycyliny i (lub) zawierają amoksycylinę i kwas klawulanowy w innej proporcji (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ta postać produktu Amoksiklav, stosowana u dorosłych i u dzieci o masie ciała ≥ 40 kg w sposób zalecony niżej, zapewnia całkowitą dawkę dobową 1750 mg amoksycyliny i 250 mg kwasu klawulanowego, jeśli lek podawany jest dwa razy na dobę, a 2625 mg amoksycyliny i 375 mg kwasu klawulanowego, jeśli lek podawany jest trzy razy na dobę. U dzieci o masie ciała < 40 kg ta postać produktu Amoksiklav stosowana w sposób zalecony niżej zapewnia maksymalną dawkę dobową 1000 do 2800 mg amoksycyliny i 143 do 400 mg kwasu klawulanowego. W razie stwierdzenia, że konieczne jest zastosowanie większej dobowej dawki amoksycyliny, zaleca się zastosowanie innej postaci produktu Amoksiklav, aby uniknąć niepotrzebnego podawania dużych dawek dobowych kwasu klawulanowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Czas trwania leczenia należy ustalić na podstawie reakcji pacjenta na lek. Niektóre zakażenia (np. szpiku i kości) wymagają dłuższego leczenia. Leczenia nie należy przedłużać ponad 14 dni bez powtórnej kontroli stanu zdrowia pacjenta (patrz informacje o przedłużonym leczeniu w punkcie 4.4).

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Zalecane dawki:

- dawka standardowa (we wszystkich wskazaniach): Jedna tabletką Amoksilav (875 mg + 125 mg) podawana dwa razy na dobę;
- większa dawka (zwłaszcza w takich zakażeniach, jak zakażenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenia dróg moczowych): Jedna tabletką Amoksiklav (875 mg + 125 mg) podawana trzy razy na dobę.

Dzieci o masie ciała < 40 kg

Dzieci mogą otrzymywać produkt Amoksiklav w postaci tabletek lub zawiesiny.

Zalecane dawki:

- (25 mg + 3,6 mg)/kg mc./dobę do (45 mg + 6,4 mg)/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych;
- w leczeniu niektórych zakażeń (takich jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok i zakażenia dolnych dróg oddechowych) można rozważyć podanie do (70 mg + 10 mg)/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych.

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 Amoksiklav zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1.

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy produktu Amoksiklav w postaciach zawierających amoksycylinę i kwasu klawulanowy w proporcji 7:1. Z tego względu nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) większym niż 30 ml/min zmiana dawki nie jest konieczna.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min nie zaleca się stosowania produktu Amoksiklav w postaciach, w których proporcja amoksycyliny i kwasu klawulanowego wynosi 7:1, gdyż nie są dostępne wytyczne dotyczące dostosowania dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zaleca się zachowanie ostrożności i regularne kontrolowanie czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Tabletki Amoksiklav przeznaczone są do podawania doustnego.

Aby zminimalizować występowanie możliwej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego, Amoksiklav należy podawać na początku posiłku.

Leczenie można rozpocząć produktem w postaci do stosowania pozajelitowego (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego postaci dożylniej) i kontynuować postacią doustną.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek z penicylin lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Wystąpienie w przeszłości żółtaczkę 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 należy zebrać dokładny wywiad dotyczący uprzednio występujących reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne leki beta-laktamowe (patrz punkty 4.3 i 4.8).

U pacjentów leczonych penicylinami notowano występowanie ciężkich i sporadycznie zakończonych zgonem reakcji uczuleniowych (w tym anafilaktoidalnych 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 większa u osób, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny oraz u osób z chorobami atopowymi. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym trzeba przerwać i wdrożyć alternatywny stosowny sposób leczenia.

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

Jeśli 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.

Zastosowanie tej postaci produktu Amoksiklav nie jest właściwe, jeśli istnieje duże ryzyko, że zmniejszona wrażliwość lub oporność przypuszczalnego patogenu na antybiotyki beta-laktamowe nie jest wywołana przez beta-laktamazy wrażliwe na hamujące działanie kwasu klawulanowego. Produktu Amoksiklav w tej postaci nie należy stosować w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* oporny 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, jeśli u pacjenta podejrzewa się mononukleozę zakaźną, gdyż u pacjentów z mononukleozą zakaźną stwierdzono związek między występowaniem wysypki odropodobnej 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, a wszelkie dalsze 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 długotrwałym leczeniem. Działania takie 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. Objawy te są na ogół przemijające. Zdarzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, a w krańcowo 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 tym 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 leków 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 przeciwzkrzepowymi należy prowadzić odpowiednie kontrole. Może być konieczna modyfikacja dawek doustnych leków przeciwzkrzepowych 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 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.

Kwas klawulanowy znajdujący się w produkcie Amoksiklav 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.

Amoksiklav zawiera sód i potas

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

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (albo 39 mg) potasu na tabletkę powlekaną. Lek zawiera 1,85 mmol (72 mg) potasu na maksymalną dawkę dobową, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Doustne leki przeciwzakrzepowe 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 (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 doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicyliny mogą zmniejszyć wydalanie metotreksatu powodując możliwość zwiększenia toksyczności.

Probenecyd

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania probenecydu. Probenecyd zmniejsza 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

Rozpoczęcie stosowania doustnej postaci amoksycyliny z kwasem klawulanowym u pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu powodowało zmniejszenie o około 50% minimalnego stężenia czynnego metabolitu kwasu mykofenolowego (MPA). Zmiany stężenia minimalnego mogą nie odpowiadać dokładnie zmianom całkowitego wpływu MPA na organizm. Z tego względu zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu zasadniczo nie są konieczne, jeśli nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Należy jednak prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej i 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 produktu Amoksiklav 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 oseska, 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 mogą wystąpić 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 | |
| Przemijająca leukopenia (w tym neutropenia) | Rzadko |
| Małopłytkowość | |
| Przemijająca agranulocytoza | Częstość nieznana |
| Niedokrwistość hemolityczna | |
| Wydłużenie czasu krwawienia i czasu protrombinowego ¹ | |
| Zaburzenia serca | |
| Zespół Kounisa | Częstość nieznana |
| Zaburzenia układu immunologicznego¹⁰ | |
| Obrzęk naczynioruchowy | Częstość nieznana |
| Anafilaksja | |
| Zespół choroby posurowiczej | |
| Alergiczne zapalenie naczyń | |

| | |
|--|-------------------|
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Zawroty głowy | Niezbyt często |
| Ból głowy | Niezbyt często |
| Przemijająca nadmierna aktywność ruchowa | Częstość nieznana |
| Drgawki ² | |
| Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Biegunka | Bardzo często |
| Nudności ³ | Często |
| Wymioty | |
| Niestrawność | Niezbyt często |
| Zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyku ⁴ | Częstość nieznana |
| Czarny język włochaty | |
| Zapalenie jelit indukowane lekami | |
| Ostre zapalenie trzustki | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT ⁵ | Niezbyt często |
| Zapalenie wątroby ⁶ | Częstość nieznana |
| Żółtaczką cholestatyczną ⁶ | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej⁷ | |
| Wysypka skórna | Niezbyt często |
| Świąd | |
| Pokrzywka | |
| Rumień wielopostaciowy | Rzadko |
| Zespół Stevensa-Johnsona | Częstość nieznana |
| Toksyczna nekroliza naskórka [zespół Lyella] | |
| Pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry | |
| Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) ⁹ | |
| Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) | |
| Symetryczna, wyprzeniowa i zgięciowa osutka wywołana lekiem (ang. <i>Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema</i> , SDRIFE) (Zespół pawiana) | |
| Linijna IgA dermatoza | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| Śródmiąższowe zapalenie nerek | Częstość nieznana |
| Krystaluria (obejmująca ostre uszkodzenie nerek) ⁸ | |
| ¹ Patrz punkt 4.4 ² Patrz punkt 4.4 ³ Nudności są częściej związane ze stosowaniem większych dawek doustnych. Jeśli występują objawy ze strony przewodu pokarmowego, można je zmniejszyć, przyjmując amoksylicynę z kwasem klawulanowym na początku posiłku. ⁴ W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie okrężnicy (patrz punkt 4.4). ⁵ U pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi notowano umiarkowane zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT, ale znaczenie tej obserwacji nie jest znane. ⁶ Takie zdarzenia notowano podczas stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4). ⁷ Jeśli wystąpią objawy alergicznego zapalenia skóry, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4). ⁸ Patrz punkt 4.9 ⁹ Patrz punkt 4.4 | |

¹⁰ Patrz punkty 4.3 i 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 (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.

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 objawowo, 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: 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) w 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 (PK/PD)

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, 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

Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)[£]
Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes i inne paciorkowce beta-hemolizujące
Grupa *Streptococcus viridans*

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Capnocytophaga spp.
Eikenella corrodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Bakterie beztlenowe

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Gatunki, w których może wystąpić problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecium[§]

| |
|--|
| <u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> |
| Drobnoustroje z wrodzoną opornością |
| <u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <u>Inne drobnoustroje</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| § Naturalna pośrednia wrażliwość przy braku nabytego mechanizmu oporności. £ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym ¹ Zakażeń wywołanych przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> odporne na penicylinę nie należy leczyć amoksycyliną z kwasem klawulanowym w tej postaci (patrz punkty 4.2 i 4.4). 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.

Niżej przedstawiono parametry farmakokinetyczne wyznaczone w badaniu, w którym grupom zdrowych ochotników podawano na czczo tabletki amoksycyliny z kwasem klawulanowym w dawce 875 mg + 125 mg dwa razy na dobę.

| Średnie (\pm SD) wartości parametrów farmakokinetycznych | | | | | |
|---|-------|---------------------|-------------------|----------------------|--------------------|
| Podawane substancje czynne | Dawka | C_{max} | T_{max}^* | $AUC_{(0-24\ h)}$ | $T_{1/2}$ |
| | (mg) | (μ g/ml) | (h) | (μ g·h/ml) | (h) |
| Amoksycylina | | | | | |
| AMX/CA 875 mg + 125 mg | 875 | 11,64 \pm 2,78 | 1,5 (1,0-2,5) | 53,52 \pm 12,31 | 1,19 \pm 0,21 |
| Kwas klawulanowy | | | | | |
| AMX/CA 875 mg + 125 mg | 125 | 2,18 \pm 0,99 | 1,25 (1,0-2,0) | 10,16 \pm 3,04 | 0,96 \pm 0,12 |

| |
|---|
| AMX – amoksycylina, CA – kwas klawulanowy * mediana (zakres) |
|---|

Stężenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego 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 penicylinowego, 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 tabletek Amoksiklav w pojedynczej dawce wynoszącej 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 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 od 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 zaburzeń 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 ani jego składników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Krzemionka koloidalna bezwodna

Krospowidon

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna

Talk

Powidon

Otoczka

Hypromeloza

Etyloceluloza

Alkohol cetylowy

Sodu laurylosiarczan

Cytrynian trietylu

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające 14 lub 20 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4111

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.04.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.01.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.02.2026 r.