CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aucilak, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane
Amoxicillinum + Acidum clavulanicum

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 875 mg amoksycyliny w postaci amoksycyliny trójwodnej i 125 mg kwasu klawulanowego w postaci potasu klawulanianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe lub prawie białe, w kształcie kapsułki o wymiarach ok. 21,50 mm x 10,00 mm ± 0,20 mm, powlekane, obustronnie wypukłe tabletki, z wytłoczonymi oznaczeniami „C” i „49” po obu stronach linii podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Aucilak wskazany jest do leczenia następujących zakażeń u dorosłych, młodzieży i dzieci (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

- Ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane)
- Ostre zapalenie ucha środkowego
- Ostre zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane)
- Pozaszpitalne zapalenie płuc
- Zapalenie pęcherza moczowego
- Odmiedniczkowe zapalenie nerek
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich, w szczególności zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień zęba z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej
- Zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie kości i szpiku.

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 leczniczego Aucilak 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 i czynność nerek pacjenta, jak podano poniżej.

W razie konieczności należy rozważyć zastosowanie innych postaci podobnych produktów leczniczych (np. takich, które zawierają większą dawkę amoksycyliny i (lub) inne proporcje amoksycyliny do kwasu klawulanowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W przypadku dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg ta postać produktu leczniczego Aucilak, stosowana według poniższych zaleceń, zapewnia całkowitą dawkę dobową 1750 mg amoksycyliny i 250 mg kwasu klawulanowego przy podawaniu dwa razy na dobę, i 2625 mg amoksycyliny i 375 mg kwasu klawulanowego przy podawaniu trzy razy na dobę.
U dzieci o masie ciała < 40 kg ta postać produktu leczniczego Aucilak stosowana według poniższych zaleceń zapewnia maksymalną dawkę dobową 1000 do 2800 mg amoksycyliny i 143 do 400 mg kwasu klawulanowego. Jeśli stwierdzi się, że jest konieczne zastosowanie większej dobowej dawki amoksycyliny, zaleca się zastosowanie innego produktu leczniczego, aby uniknąć niepotrzebnego podawania dużych dawek dobowych kwasu klawulanowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Czas trwania leczenia należy określić na podstawie odpowiedzi pacjenta na leczenie. Niektóre zakażenia (np. zapalenie kości i szpiku) wymagają dłuższego okresu leczenia. Nie należy przedłużać leczenia ponad 14 dni bez powtórnej kontroli stanu zdrowia pacjenta (patrz punkt 4.4 odnośnie przedłużonego leczenia).

<u>Dorośli, młodzież i dzieci ≥ 40 kg</u>

Zalecane dawki:

- dawka podstawowa (dla wszystkich wskazań): jedna tabletka 875 mg + 125 mg podawana dwa razy na dobę.
- większa dawka (szczególnie w przypadku zakażeń, takich jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zakażenie dolnych dróg oddechowych i zakażenia dróg moczowych): jedna tabletka 875 mg + 125 mg podawana trzy razy na dobę.

<u>Dzieci o masie ciała < 40 kg</u>

Zalecane dawki:

- (25 mg + 3,6 mg)/kg mc. na dobę do (45 mg + 6,4 mg)/kg mc. na dobę podawane w dwóch dawkach podzielonych;
- dawki do (70 mg + 10 mg)/kg mc. na dobę podawane w dwóch dawkach podzielonych można rozważać w zakażeniach takich, jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok i zakażenia dolnych dróg oddechowych.

Ponieważ tabletek nie można dzielić, dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg nie mogą być leczone tabletkami produktu leczniczego Aucilak.
Dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg należy leczyć produktami leczniczymi w innej postaci farmaceutycznej (np. zawiesiny lub saszetek dla dzieci).

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat dawek większych niż (45 mg + 6,4 mg)/kg mc. na dobę produktu leczniczego Aucilak zawierającego amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1.

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy produktu leczniczego Aucilak zawierającego amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1. W związku z tym nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania w tej populacji.

Poniższa tabela przedstawia otrzymywaną dawkę (mg/kg masy ciała) u dzieci o masie ciała od 25 kg do 40 kg po podaniu pojedynczej tabletki 875 mg + 125 mg.

Masa ciała [kg]	40	35	30	25	Zalecana pojedyncza dawka [mg/kg masy ciała] (patrz powyżej)
Amoksycylina [mg/kg masy ciała] w pojedynczej dawce (1 tabletka powlekana)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 - 22,5 (do 35)
Kwas klawulanowy [mg/kg masy ciała] w pojedynczej dawce (1 tabletka powlekana)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 - 3,2 (do 5)

Osoby w podeszłym wieku
Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Zaburzenie czynności nerek
Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z klirensem kreatyniny (CrCl) większym niż 30 mL/min.

U pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 mL/min, nie jest zalecane stosowanie produktu leczniczego Aucilak zawierającego amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1, ze względu na brak zaleceń dotyczących możliwości dostosowania dawki.

Zaburzenie czynności wątroby
Należy zachować ostrożność podczas dawkowania i kontrolować w regularnych odstępach czasu czynność wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Aucilak jest przeznaczony do podawania doustnego.
Produkt leczniczy Aucilak należy przyjmować z posiłkiem, aby zminimalizować potencjalną nietolerancję żołądkowo-jelitową.

Leczenie można rozpocząć produktem leczniczym do stosowania pozajelitowego, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego w postaci farmaceutycznej do podawania dożylnego, a następnie kontynuować doustnym produktem leczniczym.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

U pacjentów leczonych penicylinami zgłaszano występowanie ciężkich, sporadycznie zakończonych zgonem, reakcji nadwrażliwości (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 należy przerwać leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym i wdrożyć inny odpowiedni sposób leczenia.

Zapalenie jelit indukowane lekami (ang. *Drug-Induced Enterocolitis Syndrome*, DIES) zgłaszano głównie u dzieci otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym (patrz punkt 4.8). DIES 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. Występowały ciężkie przypadki, w tym progresja do wstrząsu.

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

Ta postać produktu leczniczego Aucilak nie jest odpowiednia do zastosowania w przypadku wysokiego ryzyka, że oporność przypuszczalnego drobnoustroju na antybiotyki beta-laktamowe nie jest wywołana przez beta-laktamazy wrażliwe na hamujące działanie kwasu klawulanowego. Tej postaci produktu leczniczego nie należy stosować w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* oporne na penicylinę.

Drgawki mogą wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki (patrz punkt 4.8).

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

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

Długotrwałe stosowanie może czasami powodować rozwój drobnoustrojów niewrażliwych.

Uogólniony rumień z krostkami i gorączką, występujący na początku leczenia, może być objawem ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. *Acute Generalised Exanthemous Pustulosis*, AGEP) (patrz punkt 4.8). Jeśli taka reakcja wystąpi, konieczne jest odstawienie produktu leczniczego Aucilak i jest przeciwwskazane wszelkie dalsze podawanie amoksycyliny.

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

Zdarzenia dotyczące wątroby zgłaszano przeważnie u pacjentów płci męskiej i w podeszłym wieku, i mogą być związane z przedłużającym się leczeniem. Te zdarzenia bardzo rzadko notowano u dzieci. We wszystkich grupach pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe zwykle pojawiają się podczas lub tuż po zakończeniu leczenia, ale w niektórych przypadkach mogą nie być widoczne przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia. Są one zwykle przemijające. Zdarzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, w skrajnie rzadkich przypadkach notowano zgony. Prawie zawsze występowały one u

pacjentów z ciężkim schorzeniem podstawowym lub jednocześnie przyjmujących inne leki o znanym możliwym działaniu na wątrobę (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania prawie wszystkich antybiotyków, w tym amoksycyliny, opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia jelita grubego, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpiła biegunka w trakcie lub po zakończeniu podawania jakiegokolwiek antybiotyku. Jeśli wystąpi zapalenie jelita grubego związane z antybiotykiem, należy natychmiast odstawić amoksycylinę z kwasem klawulanowym, przeprowadzić badanie lekarskie pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie produktów leczniczych hamujących perystaltykę jelit.

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

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

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

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

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

Zawartość kwasu klawulanowego w produkcie leczniczym Aucilak może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez błony komórkowe krwinek czerwonych, prowadząc do fałszywie dodatnich wyników testu Coombsa.

Zgłaszano pozytywne wyniki testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA, u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym, u których nie stwierdzono później zakażenia grzybami z rodzaju *Aspergillus*. Stwierdzono reakcje krzyżowe polisacharydów i polifuranoz niepochodzących z grzybów *Aspergillus* z testem Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Z tego względu interpretację pozytywnych wyników testu u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy dokonywać uważnie i potwierdzić innymi metodami diagnostycznymi.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne produkty lecznicze przeciwzakrzepowe
Doustne produkty lecznicze przeciwzakrzepowe i antybiotyki z grupy penicylin były szeroko stosowane w lecznictwie, bez doniesień o interakcjach. Jednakże w literaturze są opisane przypadki

zwiększania międzynarodowego współczynnika znormalizowanego u leczonych acenokumarolem lub warfaryną pacjentów, u których zastosowano leczenie amoksycyliną. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie, należy ściśle kontrolować czas protrombinowy lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany po rozpoczęciu lub zakończeniu stosowania amoksycyliny. Ponadto może być konieczne dostosowanie dawki doustnych produktów leczniczych przeciwzakrzepowych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Metotreksat
Penicyliny mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu powodując potencjalne zwiększenie toksyczności.

Probenecyd
Jednoczesne stosowanie probenecydu nie jest zalecane. Probenecyd zmniejsza wydzielanie amoksycyliny w kanalikach nerkowych, co może powodować zwiększone i długotrwale utrzymujące się stężenie amoksycyliny we krwi.

Mykofenolan mofetylu
U pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu zgłaszano zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu kwasu mykofenolowego (ang. *Mycophenolic Acid*, MPA) o około 50%, po rozpoczęciu doustnego stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Zmiana stężenia przed podaniem kolejnej dawki może nie odzwierciedlać precyzyjnie zmiany całkowitego wpływu MPA na organizm. Z tego względu, jeśli nie ma klinicznych objawów dysfunkcji przeszczepu, zwykle nie jest konieczna zmiana dawki mykofenolanu mofetylu. Jednak należy uważnie obserwować pacjenta podczas leczenia skojarzonego i wkrótce po zakończeniu antybiotykoterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ w odniesieniu do ciąży, rozwoju embrionalnego lub płodowego, porodu lub rozwoju pourodzeniowego (patrz punkt 5.3). Ograniczone dane dotyczące stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wrodzonych wad rozwojowych. W pojedynczym badaniu u kobiet z przedterminowym, przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego, zgłoszono, 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 zastosowanie za uzasadnione.

Karmienie piersią
Obie substancje są wydzielane 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 czym może być konieczne zaprzestanie karmienia piersią. Należy brać pod uwagę możliwość uczulenia. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można stosować w czasie karmienia piersią jedynie po przeprowadzeniu przez lekarza oceny stosunku korzyści do ryzyka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednak mogą wystąpić działania niepożądane (np. reakcje alergiczne, zawroty głowy, drgawki), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: biegunka, nudności i wymioty.

Działania niepożądane opisane w trakcie badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym do obrotu, są przedstawione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Następującą terminologię zastosowano w celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych:
Bardzo często (≥ 1/10)
Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Kandydoza skory i błon śluzowych	Często
Nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Przemijająca leukopenia (w tym neutropenia)	Rzadko
Małopłytkowość	Rzadko
Przemijająca agranulocytoza	Częstość nieznana
Niedokrwistość hemolityczna	Częstość nieznana
Wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy[1]	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego[10]	
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Reakcja anafilaktyczna	Częstość nieznana
Zespół choroby posurowiczej	Częstość nieznana
Alergiczne zapalenie naczyń	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Przemijająca nadmierna ruchliwość	Częstość nieznana
Drgawki[2]	Częstość nieznana
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	
Zespół Kounisa	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	Bardzo Często
Nudności[3]	Często
Wymioty	Często
Niestrawność	Niezbyt często
Związane z antybiotykiem zapalenie jelita grubego[4]	Częstość nieznana
Czarny włochaty język	Częstość nieznana
Zapalenie jelit indukowane lekami	Częstość nieznana
Ostre zapalenie trzustki	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT[5]	Niezbyt często
Zapalenie wątroby[6]	Częstość nieznana
Żółtaczka zastoinowa[6]	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej[7]	
Wysypka skórna	Niezbyt często

Świąd	Niezbyt często
Pokrzywka	Niezbyt często
Rumień wielopostaciowy	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana
Toksyczna nekroliza naskórka	Częstość nieznana
Pęcherzowe złuszczające zapalenie skóry	Częstość nieznana
Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)[9]	Częstość nieznana
Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	Częstość nieznana
Linijna IgA dermatoza	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Śródmiąższowe zapalenie nerek	Częstość nieznana
Krystaluria[8] (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 amoksycyliny z kwasem klawulanowym z posiłkiem.
[4] W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)
[5] Umiarkowane zwiększenie AspAT i (lub) AlAT obserwowano u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi, ale znaczenie tych obserwacji nie jest znane
[6] Te zdarzenia zauważono podczas stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4)
[7] Leczenie należy przerwać w razie wystąpienia jakiejkolwiek skórnej reakcji nadwrażliwości (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

Przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania
Mogą wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej. Obserwowano tworzenie się kryształów amoksycyliny w moczu (krystaluria), w niektórych przypadkach prowadzące do niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

Drgawki mogą wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki.

Odnotowano wytrącanie się amoksycyliny w cewnikach dopęcherzowych, przeważnie po dożylnym podaniu dużych dawek produktu leczniczego. Należy regularnie sprawdzać drożność cewnika (patrz punkt 4.4).

Leczenie zatrucia

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

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można usunąć z krążenia za pomocą 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 (antybiotyk beta-laktamowy), która hamuje jeden lub więcej enzymów (często zwanych białkami wiążącymi penicylinę, PBPs - ang. *Penicillin-Binding Proteins*) w szlaku biosyntezy bakteryjnego peptydoglikanu, będącego integralnym strukturalnym składnikiem ściany komórki bakteryjnej. Zahamowanie syntezy peptydoglikanu prowadzi do osłabienia ściany komórki, po czym następuje zazwyczaj liza komórki i śmierć.

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

Kwas klawulanowy jest beta-laktamem o budowie podobnej do penicylin. Unieczynnia niektóre betalaktamazy, co zapobiega unieczynnieniu amoksycyliny. Sam kwas klawulanowy nie wywiera klinicznie użytecznego działania przeciwbakteryjnego.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne
Czas powyżej minimalnego stężenia hamującego (T > MIC) (ang. *Minimum Inhibitory Concentration*) jest uznawany za główny wyznacznik skuteczności amoksycyliny.

Mechanizmy oporności
Istnieją dwa główne mechanizmy oporności na amoksycylinę z kwasem klawulanowym:
- Unieczynnienie przez beta-laktamazy bakteryjne, które nie są hamowane przez kwas klawulanowy w tym klasy B, C i D.
- Zmiana struktury PBPs, co zmniejsza powinowactwo leku przeciwbakteryjnego do miejsca docelowego. Nieprzepuszczalność błony komórkowej bakterii lub mechanizmy pompy czynnie usuwającej antybiotyk mogą wywoływać oporność bakterii lub przyczyniać się do jej wystąpienia, szczególnie 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-inhibitoryconcentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Częstość występowania oporności wybranych gatunków może zmieniać się z upływem czasu i być różna w różnych rejonach geograficznych. Należy odnieść się do lokalnych danych dotyczących oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, należy zasięgnąć opinii specjalistycznej, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że przydatność produktu jest wątpliwa, przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń.

Szczepy zwykle wrażliwe

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
Enterococcus faecalis
Gardnerella vaginalis
Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)[£]
Gronkowce koagulazo-ujemne (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.

Szczepy, w których może wystąpić problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie
Enterococcus faecium [$]

Tlenowe bakterie Gram-ujemne
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Drobnoustroje o oporności naturalnej

Tlenowe bakterie Gram-ujemne
Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Inne bakterie
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

[$] Naturalna pośrednia wrażliwość i brak nabytego mechanizmu oporności.
[£] Wszystkie gronkowce oporne na metycylinę są oporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym.

[1] Stosowanie tej postaci amoksycyliny z kwasem klawulanowym może nie być właściwe w leczeniu zakażeń opornego na penicylinę *Streptococcus pneumoniae* (patrz punkty 4.2 i 4.4).
[2] W niektórych krajach UE zgłaszano występowanie szczepów o zmniejszonej wrażliwości z częstotliwością wyższą 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. 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 wyniki badania farmakokinetycznego, w którym amoksycylina z kwasem klawulanowym (tabletki 875 mg + 125 mg, podawane dwa razy na dobę) była podana na czczo grupom zdrowych ochotników.

Średnie (± SD) parametry farmakokinetyczne					
Podawane substancje czynne	Dawka (mg)	C_{max} (µg/mL)	T_{max}* (h)	$AUC_{(0-24h)}$ (µg.h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
Amoksycylina					
AMX + CA 875 mg + 125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Kwas klawulanowy					
AMX + CA 875 mg + 125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
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 wykryto zarówno amoksycylinę jak i kwas klawulanowy w pęcherzyku żółciowym, w tkankach narządów jamy brzusznej, skórze, tkance tłuszczowej, tkance mięśniowej, płynie maziowym i otrzewnowym, żółci i ropie. Amoksycylina nie przenika wystarczająco do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na znaczącą retencję tkankową pochodnych żadnego ze składników produktu leczniczego. Amoksycylinę, podobnie jak większość penicylin można wykryć w mleku ludzkim. W mleku ludzkim można również wykryć śladowe ilości kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.6).

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

Metabolizm

Amoksycylina jest częściowo wydalana z moczem w postaci nieczynnego kwasu penicylinowego w ilościach równoważnych do 10-25% początkowej dawki amoksycyliny. Kwas klawulanowy u ludzi jest w dużym stopniu metabolizowany i wydalany z moczem i kałem, oraz jako dwutlenek węgla wydalany z wydychanym powietrzem.

Eliminacja
Główną drogą wydalania amoksycyliny są nerki, podczas gdy kwas klawulanowy jest wydalany zarówno przez nerki, jak i w mechanizmie pozanerkowym.

U osób zdrowych średni okres półtrwania w fazie eliminacji amoksycyliny z kwasem klawulanowym wynosi około 1 godziny, a średni klirens całkowity około 25 L/h u zdrowych osób. Około 60 do 70% amoksycyliny i 40 do 65% kwasu klawulanowego jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem, w czasie pierwszych 6 godzin od momentu podania doustnego amoksycyliny z kwasem klawulanowym w postaci tabletek w dawce 250 mg + 125 mg lub 500 mg + 125 mg. W różnych badaniach stwierdzono, że w okresie 24 godzin 50-85% amoksycyliny i 27-60% kwasu klawulanowego było wydalane z moczem. Największa ilość kwasu klawulanowego była wydalana w ciągu pierwszych dwóch godzin po podaniu.

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

Wiek
Okres półtrwania amoksycyliny w fazie eliminacji u dzieci w wieku od około 3 miesięcy do 2 lat jest podobny do uzyskiwanego u dzieci starszych i u dorosłych. U bardzo małych dzieci (w tym u wcześniaków) w pierwszym tygodniu życia nie należy podawać leku częściej niż dwa razy na dobę z powodu niedojrzałości nerkowej drogi wydalania. U pacjentów w podeszłym wieku prawdopodobieństwo zmniejszonej czynności nerek jest większe, dlatego należy starannie dobierać dawki i przydatne może być monitorowanie czynności nerek.

Płeć
Po podaniu doustnym amoksycyliny z kwasem klawulanowym zdrowym mężczyznom i kobietom nie stwierdzono znaczącego wpływu płci na farmakokinetykę amoksycyliny 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 niepożądanej 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 i kontrolować w regularnych odstępach czasu 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 szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości amoksycyliny z kwasem klawulanowym lub ich składników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek (E 171)
Etyloceluloza 10cP
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata
Po pierwszym otwarciu torebki: 45 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed pierwszym otwarciem:
Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Po pierwszym otwarciu torebki:
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVDC/PVC/Aluminium w aluminiowej torebce ochronnej, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 7, 14 lub 21 tabletek powlekanych.
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.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15

Nové Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO