

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amoxicillin + clavulanic acid AptaPharma, 1000 mg + 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera amoksycylinę sodową równoważną 1000 mg amoksycyliny (*Amoxicillinum*) i potasu klawulanian równoważny 200 mg kwasu klawulanowego (*Acidum clavulanicum*).

1 ml roztworu po rekonstytucji zawiera 50 mg amoksycyliny i 10 mg kwasu klawulanowego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

62,9 mg (2,7 mmol) sodu na fiolkę.

39,1 mg (1 mmol) potasu na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

Jałowy proszek o barwie białej do białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Amoxicillin + clavulanic acid AptaPharma wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dorosłych i dzieci (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

- ciężkie zakażenia ucha, nosa i gardła (takie jak zapalenie wyrostka sutkowatego, zakażenia okołomigdałkowe, zapalenie nagłośni i zapalenie zatok z ciężkimi ogólnymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi);
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);
- pozaszpitalne zapalenie płuc;
- zapalenie pęcherza moczowego;
- odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej;
- zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie kości i szpiku;
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej;
- zakażenia narządów płciowych u kobiet.

Zapobieganie zakażeniom związanym z poważanymi zabiegami chirurgicznymi u dorosłych, które dotyczą:

- przewodu pokarmowego;
- jamy miednicy;
- głowy i szyi;
- chirurgii dróg żółciowych.

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 gdy dawki są określone w odniesieniu do pojedynczego składnika.

Określając dawkę produktu Amoxicillin + clavulanic acid AptaPharma 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, czynności nerek pacjenta jak podano poniżej.

W razie konieczności należy rozważyć zastosowanie innych postaci lub mocy amoksycyliny z kwasem klawulanowym (np. takich, które zawierają większą dawkę amoksycyliny i (lub) zawierają amoksycylinę i kwas klawulanowy w innej proporcji (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Produkt Amoxicillin + clavulanic acid AptaPharma proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji podawany według poniższych zaleceń zapewnia całkowitą dawkę dobową 3000 mg amoksycyliny i 600 mg kwasu klawulanowego. Jeśli stwierdzi się, że jest konieczne zastosowanie większej dobowej dawki amoksycyliny, zaleca się zastosowanie innego produktu leczniczego podawanego dożylnie zawierającego amoksycylinę z kwasem klawulanowym, aby uniknąć niepotrzebnego podawania dużych dawek dobowych kwasu klawulanowego.

Czas trwania leczenia powinien być określany na podstawie odpowiedzi pacjenta na leczenie. Niektóre zakażenia (np. zapalenie szpiku kostnego) wymaga dłuższego okresu leczenia.

Nie należy przedłużać leczenia ponad 14 dni bez powtórnej kontroli stanu zdrowia pacjenta (patrz punkt 4.4 odnośnie przedłużonego leczenia).

Należy wziąć pod uwagę lokalne wytyczne dotyczące właściwej częstości dawkowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym.

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

W leczeniu zakażeń wymienionych w punkcie 4.1: (1000 mg + 200 mg) co 8 godzin.

Zapobieganie zakażeniom związanym z zabiegami chirurgicznymi	W zabiegach trwających krócej niż 1 godzinę zalecana dawka amoksycyliny z kwasem klawulanowym to (1000 mg + 200 mg) do (2000 mg + 200 mg), podawana w czasie wprowadzania do znieczulenia. Dawki (2000 mg + 200 mg) można uzyskać stosując inny produkt leczniczy podawany dożylnie zawierający amoksycylinę z kwasem klawulanowym. W zabiegach trwających powyżej 1 godziny zalecana dawka amoksycyliny z kwasem klawulanowym wynosi (1000 mg + 200 mg) do (2000 mg + 200 mg), podawana w czasie wprowadzania do znieczulenia, do 3 dawek (1000 mg + 200 mg) w ciągu 24 godzin. Jeśli w związku z operacją stwierdzi się oczywiste, kliniczne objawy zakażenia, należy wdrożyć zwykłe leczenie dożylnie lub doustnie w okresie pooperacyjnym.
--	---

Dzieci o masie ciała < 40 kg

Zalecane dawki:

- Dzieci w wieku 3 miesięcy i powyżej: (25 mg + 5 mg)/kg mc. co 8 godzin.
- Dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy lub masie ciała mniejszej niż 4 kg: (25 mg + 5 mg)/kg mc. co 12 godzin.

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Zaburzenie czynności nerek

Dawkowanie ustala się na podstawie maksymalnego zalecanego stężenia amoksycyliny.

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) większym niż 30 ml/min.

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Dawka początkowa wynosząca (1000 mg + 200 mg), a następnie (500 mg + 100 mg), podawane 2 razy na dobę.
CrCl <10 ml/min	Dawka początkowa wynosząca (1000 mg + 200 mg), a następnie (500 mg + 100 mg), podawane co 24 godziny.
Hemodializa	Dawka początkowa wynosząca (1000 mg + 200 mg), a następnie (500 mg + 100 mg) co 24 godziny, plus dawka wynosząca (500 mg + 100 mg) na koniec dializy (ze względu na zmniejszenie stężeń w surowicy zarówno amoksycyliny i kwasu klawulanowego).

Dzieci o masie ciała <40 kg

CrCl: 10 do 30 ml/min	(25 mg + 5 mg) na kg mc. podawane co 12 godzin.
CrCl <10 ml/min	(25 mg + 5 mg) na kg mc. podawane co 24 godziny.
Hemodializa	(25 mg + 5 mg) na kg mc. podawane co 24 godziny, plus dawka wynosząca (12,5 mg + 2,5 mg) na kg mc. na koniec dializy (ze względu na zmniejszenie stężeń w surowicy zarówno amoksycyliny i kwasu klawulanowego).

Zaburzenie czynności wątroby

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

Sposób podawania

Produkt Amoxicillin + clavulanic acid Aptapharma jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Produkt Amoxicillin + clavulanic acid Aptapharma może być podany w powolnym wstrzyknięciu dożylnym, trwającym około 3 do 4 minut bezpośrednio do żyły lub do drenu przyrządu do wlewu kroplowego, albo w infuzji dożylną w czasie 30 do 40 minut.

Produkt Amoxicillin + clavulanic acid Aptapharma nie jest przeznaczony do podawania domięśniowego.

U dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy produkt Amoxicillin + clavulanic acid Aptapharma należy stosować wyłącznie w infuzji.

Jeśli jest to właściwe dla danego pacjenta, leczenie produktem Amoxicillin + clavulanic acid Aptapharma można rozpocząć od podania doustnego i kontynuować odpowiednią postacią doustną.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania 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 (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 notowano występowanie ciężkich, sporadycznie zakończonych zgonem, reakcji uczuleniowych (w tym reakcje anafilaktoidalne 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). Możliwość wystąpienia takich reakcji jest bardziej prawdopodobna u osób, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny oraz u osób z chorobami atopowymi. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna należy przerwać leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym i wdrożyć alternatywny stosowny 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 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 jest pewne, że przyczyną zakażenia są mikroorganizmy wrażliwe na amoksycylinę, należy rozważyć zamianę stosowanego połączenia amoksycyliny z kwasem klawulanowym na samą amoksycylinę, zgodnie z oficjalnymi wytycznymi.

Postać leku Amoxicillin + clavulanic acid Aptapharma może nie być właściwa do zastosowania w przypadku wysokiego ryzyka, że oporność przypuszczalnego patogenu na antybiotyki beta-laktamowe nie jest wywołana przez beta-laktamazy wrażliwe na hamujące działanie kwasu klawulanowego. Ponieważ nie są dostępne specyficzne dane dotyczące $T > MIC$ i dane dotycząc porównywalnych postaci stosowanych doustnie są niejednoznaczne, zastosowanie tej postaci leku (bez dodatkowej amoksycyliny) może nie być właściwe w leczeniu zakażeń wywołanych *S. pneumoniae* opornego 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 odropodobnych wysypek, a zastosowaniem amoksycyliny.

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

Długotrwałe stosowanie może czasami powodować rozwój drobnoustrojów niewrażliwych.

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 Amoxicillin + clavulanic acid AptaPharma 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 notowano głównie 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 odwracalne. Zdarzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, i w wyjątkowo rzadkich przypadkach notowano zgony. Prawie zawsze występowały one u pacjentów z ciężkim schorzeniem podstawowym lub jednocześnie przyjmujących inne leki, o których wiadomo, że mogą oddziaływać 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 odstać 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 notowano wydłużanie się czasu protrombinowego. Podczas jednoczesnego stosowania leków zmniejszających krzepliwość krwi należy prowadzić odpowiednie kontrole. Może być konieczna modyfikacja dawek leków przeciwzakrzepowych w celu utrzymania właściwego poziomu krzepliwości krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować do stopnia zaburzeń (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).

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

Zawartość kwasu klawulanowego w produkcie Amoxicillin + clavulanic acid AptaPharma może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez błony komórkowe krwinek czerwonych, prowadząc do fałszywie dodatnich wyników testu Coombsa.

Odnotowywano pozytywne wyniki testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA, wykrywającego grzyby z rodzaju kropidlaków (*Aspergillus*) u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym, u których nie stwierdzono później zakażenia grzybami z rodzaju *Aspergillus*. Stwierdzono reakcje krzyżowe polisacharydów i polifuranów nie pochodzących 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 przeprowadzać ostrożnie i potwierdzić innymi metodami diagnostycznymi.

Ten produkt leczniczy zawiera 62,9 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 3,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ten produkt leczniczy zawiera 39,1 mg (1 mmol) potasu na fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę, u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek lub kontrolujących zawartość potasu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwzakrzepowe podawane doustnie

Leki przeciwzakrzepowe i antybiotyki z grupy penicylin podawane doustnie były szeroko stosowane w leczeniu, bez doniesień o interakcjach. Jednakże w literaturze są opisane przypadki zwiększania się międzynarodowego współczynnika znormalizowanego u leczonych acenokumarem 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 konieczna modyfikacja dawki leków przeciwzakrzepowych podawanych doustnie (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicyliny mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu powodując potencjalne zwiększenie toksyczności.

Probenecyd

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

Mykofenolan mofetylu

U pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu, po jednoczesnym zastosowaniu z amoksycyliną i kwasem klawulanowym podawanych doustnie obserwowano zmniejszenie o około 50% stężenia aktywnego metabolitu – kwasu mykofenolowego (MPA, ang. mycophenolic acid), oznaczanego przed podaniem kolejnej dawki. Zmiana stężenia przed podaniem kolejnej dawki może nie odzwierciedlać precyzyjnie zmiany całkowitego wpływu MPA na organizm. Z tego względu, jeśli nie ma klinicznych objawów dysfunkcji przeszczepu, zwykle nie jest konieczna zmiana dawki mykofenolanu mofetylu. Jednak należy uważnie obserwować pacjenta podczas leczenia skojarzonego i wkrótce po zakończeniu antybiotykoterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ w odniesieniu do ciąży, rozwoju embrionalnego lub płodowego, porodu lub rozwoju pourodzeniowego (patrz punkt 5.3). Ograniczone dane dotyczące stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych. W pojedynczym badaniu u kobiet z przedterminowym, przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego, donoszono, że zapobiegawcze leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym może być związane ze zwiększonym ryzykiem martwiczego zapalenia jelit u noworodków. Należy unikać stosowania w ciąży, chyba, że lekarz uzna zastosowanie za istotne.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi są biegunka, nudności i wymioty.

Działania niepożądane opisane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku na rynek są przedstawione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i według częstości występowania.

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Kandydoza skóry i błon śluzowych	Często
Nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Przemijająca leukopenia (w tym neutropenia)	Rzadko
Trombocytopenia	Rzadko
Przemijająca agranulocytoza	Częstość nieznana
Niedokrwistość hemolityczna	Częstość nieznana
Wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy ¹	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu immunologicznego¹⁰</i>	
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Anafilaksja	Częstość nieznana
Zespół choroby posurowiczej	Częstość nieznana
Alergiczne zapalenie naczyń	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Drgawki ²	Częstość nieznana
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo rdzeniowych	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Zakrzepowe zapalenie żył ³	Rzadko
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Biegunka	Często
Nudności	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często
Niestrawność	Niezbyt często
Zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyku ⁴	Częstość nieznana
Zapalenie jelit indukowane lekami	Częstość nieznana

Ostre zapalenie trzustki	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT ⁵	Niezbyt często
Zapalenie wątroby ⁶	Częstość nieznana
Żółtaczka zastoinowa ⁶	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej⁷</i>	
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) ⁹	Częstość nieznana
Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)	Częstość nieznana
Linijna IgA dermatoza	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Śródmiąższowe zapalenie nerek	Częstość nieznana
Krystaluria ⁸ (obejmująca ostre uszkodzenie nerek)	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia serca</i>	
Zespół Kounisa	Częstość nieznana
¹ Patrz punkt 4.4. ² Patrz punkt 4.4. ³ W miejscu wstrzyknięcia. 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 istotność tych obserwacji nie jest znana. ⁶ Te zdarzenia zauważono w przypadku stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4). ⁷ Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek 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

Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania

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

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 leku. Należy regularnie sprawdzać drożność cewnika (patrz punkt 4.4).

Leczenie zatrucia

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Amoksycylina jest półsyntetyczną penicyliną (antybiotyk beta-laktamowy), która hamuje jeden lub więcej enzymów (często zwanych białkami wiążącymi penicylinę, PBP – ang. *penicillin-binding proteins*) w szlaku biosyntezy bakteryjnego peptydoglikanu, będącego integralnym strukturalnym składnikiem ściany komórki bakteryjnej. Zahamowanie syntezy peptydoglikanu prowadzi do osłabienia ściany komórki, po czym następuje zazwyczaj liza komórki i śmierć bakterii.

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 beta-laktamazy, co zapobiega unieczynnieniu amoksycyliny. Sam kwas klawulanowy nie wywiera klinicznie użytecznego działania przeciwbakteryjnego.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Czas powyżej minimalnego stężenia hamującego ($T > MIC$) jest uznawany 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 klasy B, C i D.
- Zmiana struktury PBP, co zmniejsza powinowactwo leku przeciwbakteryjnego do miejsca docelowego.

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

Wartości graniczne

Wartości graniczne MIC amoksycyliny z kwasem klawulanowym zostały określone przez EUCAST (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Drobnoustrój	Wartości graniczne wrażliwości (µg/ml) ¹		
	Wrażliwy	Pośredni ²	Oporny
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤2	-	>2
Gronkowce koagulazo-ujemne ²	≤0,25		>0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤4	8	>8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤0,25	-	>0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤0,5	1-2	>2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	>8
Gram-ujemne bakterie beztlenowe ¹	≤4	8	>8
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe ¹	≤4	8	>8
Wartości graniczne nie związane z gatunkiem ¹	≤2	4-8	>8

¹ Opiswane wartości dotyczą stężeń amoksycyliny. Na potrzeby badania wrażliwości stężenie kwasu klawulanowego zostało ustalone na poziomie 2 mg/l.
² Opiswane wartości dotyczą stężeń oksacyliny.
³ Wartości graniczne podane w tabeli opierają się na wartościach granicznych dla ampicyliny.
⁴ Wartości graniczne dla szczepów opornych R >8 mg/l zapewniają, że wszystkie wyizolowane szczepy, w których występują mechanizmy oporności są określane jako oporne.
⁵ Wartości graniczne w tabeli są oparte na wartościach granicznych penicyliny benzylowej.

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

Szczepy zwykle wrażliwe
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę) [£]
Gronkowce koagulazo-ujemne (wrażliwe na metycylinę)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> i inne paciorkowce beta-hemolizujące
Grupa <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u>
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ²
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> [§]
<i>Pasteurella multocida</i>
<u>Bakterie beztlenowe</u>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
Szczepy, w których może wystąpić problem oporności nabytej

Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

Enterococcus faecium^s

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Drobnoustroje z opornością naturalną
Tlenowe bakterie Gram-ujemne
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas</i> spp.
<i>Serratia</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Inne drobnoustroje
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Coxiella burnetti</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Naturalna pośrednia wrażliwość i brak nabytego mechanizmu oporności.
£ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym.
§ Wszystkie szczepy z opornością na amoksycylinę nie wynikającą z wytwarzania beta-laktamaz są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym.
¹ Stosowanie tej postaci amoksycyliny z kwasem klawulanowym może nie być właściwe w leczeniu zakażeń opornego na penicylinę <i>Streptococcus pneumoniae</i> (patrz punkty 4.2 i 4.4).
² W niektórych krajach UE zgłaszano występowanie szczepów o zmniejszonej wrażliwości u więcej niż 10% szczepów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Poniżej przedstawiono wyniki farmakokinetyczne z badań, w których amoksycylina z kwasem klawulanowym były podawane zdrowym ochotnikom w dawce 500 mg + 100 mg lub 1000 mg + 200 mg we wstrzyknięciu dożylnym (*bolus*).

Średnie (±SD) parametry farmakokinetyczne					
Wstrzyknięcie dożylne (<i>bolus</i>)					
Podana dawka	Dawka	Średnie maksymalne stężenie w surowicy (µg/ml)	T _{1/2} (h)	AUC (h.mg/l)	Wydalenie z moczem (%; 0 do 6 h)
Amoksycylina					
AMX + CA 500 mg + 100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX + CA 1000 mg + 200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Kwas klawulanowy					
AMX + CA 500 mg + 100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46
AMX + CA 1000 mg + 200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoksycylina, CA – kwas klawulanowy					

Dystrybucja

Z całkowitej ilości leku w osoczu, około 25% kwasu klawulanowego i 18% amoksycyliny jest związane 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 wykryto zarówno amoksycyliny jak i kwasu klawulanowego w pęcherzyku żółciowym, w tkankach narządów jamy brzusznej, skórze, tkance tłuszczowej, mięśniach, w płynie maziowym, płynie otrzewnowym, żółci i ropie. Amoksycylina nie przenika wystarczająco do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na znaczącą retencję tkankową pochodnych żadnego ze składników leku. Amoksycylinę, podobnie jak większość penicylin można wykryć w mleku kobiecym. W mleku kobiecym można również wykryć śladowe ilości kwasu klawulanowego (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. Kwas klawulanowy u ludzi jest w dużym stopniu metabolizowany i wydalany z moczem i kałem, oraz jako dwutlenek węgla wydalany z wydychanym powietrzem.

Eliminacja

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

U osób zdrowych średni okres półtrwania w fazie eliminacji amoksycyliny z kwasem klawulanowym wynosi około 1 godziny, a średni klirens całkowity około 25 l/h. Około 60 do 70% amoksycyliny i 40 do 65% kwasu klawulanowego jest wydalone w postaci niezmienionej w czasie pierwszych 6 godzin od momentu podania dawki 500 mg + 100 mg lub dawki 1000 mg + 200 mg we wstrzyknięciu dożylnym bolus. W różnych badaniach stwierdzono, że w okresie 24 godzin 50-85% amoksycyliny i 27-60% kwasu klawulanowego było wydalone z moczem. Największa ilość kwasu klawulanowego była wydalana w ciągu pierwszych dwóch godzin po podaniu.

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

Wiek

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

Zaburzenie czynności nerek

Całkowity klirens surowiczy amoksycyliny z kwasem klawulanowym zmniejsza się proporcjonalnie do zmniejszającej się wydolności nerek. Zmniejszenie klirensu leku jest wyraźniejsze dla amoksycyliny niż dla kwasu klawulanowego, ponieważ proporcjonalnie większa część amoksycyliny jest wydalana drogą nerkową. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dobierać takie dawki, aby zapobiegać niepożądaną kumulacji amoksycyliny jednocześnie zachowując odpowiednie stężenia kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy podczas dawkowania zachować ostrożność, kontrolując w regularnie czynność wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Produktu Amoxicillin + clavulanic acid AptaPharma nie należy mieszać z preparatami krwi ani innymi płynami zawierającymi białka, takimi jak hydrolizaty białkowe oraz z emulsjami tłuszczowymi przeznaczonymi do podawania dożylnego. Jeśli produkt został zalecony przez lekarza równocześnie z antybiotykiem aminoglikozydowym, nie należy ich mieszać w strzykawce, pojemniku z płynem do infuzji dożylnej ani w przyrządzie do przetaczania płynów infuzyjnych, gdyż może wówczas dojść do utraty aktywności antybiotyku aminoglikozydowego.

Roztworów produktu Amoxicillin + clavulanic acid AptaPharma nie należy mieszać z preparatami zawierającymi glukozę, dekstran lub wodorowęglany.

6.3 Okres ważności

Proszek w fiolkach

3 lata

Fiolki z roztworem (do wstrzykiwań dożylnych lub przed rozcieńczeniem do infuzji)

Sporządzony roztwór (zawartość 1 fiołki rozpuszczona w 20 ml wody do wstrzykiwań) należy podać lub rozcieńczyć natychmiast, w ciągu 20 minut od sporządzenia.

Rozcieńczony roztwór do infuzji dożylnych

Wykazano, że chemiczna i fizyczna trwałość takiego roztworu wynosi 2-3 godziny w temperaturze 25°C lub 6 godzin w temperaturze 5°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór powstały po rozpuszczeniu proszku i następnie rozcieńczeniu (zawartość 1 fiołki po rekonstytucji rozcieńczona w minimalnej objętości 100 ml płynu infuzyjnego) należy zużyć natychmiast.

Roztwór do infuzji amoksycyliny z kwasem klawulanowym można sporządzić stosując różne płyny infuzyjne. Właściwe stężenie roztworu antybiotyku jest zachowane w temperaturze 5°C i w temperaturze pokojowej (25°C), jeśli użyje się zalecanej objętości następujących płynów infuzyjnych. Jeśli po rozcieńczeniu roztwór przechowuje się w temperaturze pokojowej (25°C), infuzję dożylną należy zakończyć nie później niż w czasie podanym w poniżej tabeli.

<u>Infuzja dożylna</u>	<u>Okres trwałości w temperaturze 25°C</u>
Woda do wstrzykiwań	3 godziny
9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do infuzji	3 godziny
Roztwór Ringera	2 godziny
Roztwór Ringera z mleczanem (roztwór Hartmanna)	2 godziny
3 mg/ml (0,3%) roztwór chlorku potasu i 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do infuzji	2 godziny

W celu przechowywania w temperaturze 5°C, sporządzony roztwór produktu Amoxicillin + clavulanic acid AptaPharma można dodać do schłodzonego w lodówce worka infuzyjnego zawierającego wodę do wstrzykiwań lub 0,9% w/v roztwór chlorku sodu, który można przechowywać do 6 godzin. Następnie roztwór do infuzji należy podać natychmiast, gdy tylko osiągnie temperaturę pokojową.

Trwałość roztworów produktu Amoxicillin + clavulanic acid AptaPharma zależy od stężenia. Jeśli konieczne jest zastosowanie roztworu o większym stężeniu, okres trwałości należy odpowiednio zmodyfikować.

Amoxicillin + clavulanic acid AptaPharma jest mniej trwały w roztworach do infuzji zawierających glukozę, dekstran lub wodorowęglany. Sporządzone roztwory amoksycyliny z kwasem klawulanowym można wstrzykiwać do drenu kroplówki w ciągu 3 do 4 minut.

Wszelkie pozostałości roztworu antybiotyku należy usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania. Warunki przechowywania sporządzonego roztworu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o pojemności 20 ml z bezbarwnego szkła typu II z korkiem z gumy chlorobutylowej typu I oraz aluminiowym wieczkiem typu *flip-off* w tekturowym pudełku.

Opakowania: 1, 10 lub 100 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Tylko do jednorazowego użycia. Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Rozpuszczenie i rozcieńczenie przeprowadzić w warunkach aseptycznych. Przed podaniem roztwór należy obejrzeć, czy nie występują w nim cząstki stałe lub nie nastąpiła zmiany barwy. Roztwór można użyć jedynie wtedy, gdy jest przezroczysty i wolny od stałych cząstek.

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

Sporządzanie roztworów do wstrzykiwań dożylnych

Standardowym rozpuszczalnikiem jest woda do wstrzykiwań (Ph. Eur.). Produkt Amoxicillin + clavulanic acid Aptapharma, 1000 mg + 200 mg, należy rozpuścić w 20 ml rozpuszczalnika, uzyskując w przybliżeniu 20,9 ml roztworu do jednorazowego użycia. W trakcie rozpuszczania proszku może przez pewien czas pojawić się różowe zabarwienie. Sporządzone roztwory są zwykle od bezbarwnych do barwy żółtej.

Amoxicillin + clavulanic acid Aptapharma należy podać w ciągu 20 minut od sporządzenia.

Sporządzanie roztworów do infuzji dożylnych

Fiolki Amoxicillin + clavulanic acid Aptapharma nie są przeznaczone do wielokrotnego użyciu.

Produkt Amoxicillin + clavulanic acid Aptapharma należy rozpuścić w sposób opisany powyżej w celu sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. Otrzymany roztwór należy natychmiast dodać do 100 ml płynu infuzyjnego używając miniworka lub biurety zestawu do infuzji.

Używać wyłącznie klarownego roztworu wolnego od cząstek stałych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva Ulica 6
1000 Ljubljana
Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26881

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.01.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.02.2023