1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amoksiklav, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każde 5 ml zawiesiny (1 miarka dozująca) zawiera 400 mg amoksycyliny (*Amoxicillinum*) w postaci amoksycyliny trójwodnej i 57 mg kwasu klawulanowego (*Acidum clavulanicum*) w postaci klawulanianu potasu.
Stosunek substancji czynnych wynosi 7:1.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każde 5 ml zawiesiny zawiera 16,64 mg aspartamu (E 951) i 11,7 mg potasu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej.
Biały lub jasnożółty proszek.

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 uwzględniać:
- 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, gdy jest podawana dwa razy na dobę, a 2625 mg amoksycyliny i 375 mg kwasu klawulanowego, gdy jest podawana trzy razy na dobę. U dzieci o masie ciała <40 kg ta postać produktu Amoksiklav zastosowana 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): 875 mg + 125 mg dwa razy na dobę;
- większa dawka (zwłaszcza w takich zakażeniach, jak zapalenie ucha wewnętrznego, zapalenie zatok, zakażeniach dolnych dróg oddechowych i zakażenia dróg moczowych): 875 mg + 125 mg trzy razy na dobę.

Dzieci o masie ciała <40 kg
Dzieciom można podawać produkt Amoksiklav w postaci tabletek lub zawiesiny.

Zalecane dawki:
- od (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 (tj. zapalenie ucha wewnętrznego i zakażenia dolnych dróg oddechowych) można rozważyć dawki do (70 mg + 10 mg)/kg mc./dobę, podawane 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 ma danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy produktów Amoksiklav zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1. Dlatego nie można określić zalecanej dawki leku dla pacjentów z tej grupy wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku
Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
U pacjentów z klirensem kreatyniny (CrCl) większym niż 30 ml/min zmiana dawki nie jest konieczna.

U pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min nie zaleca się stosowania produktów Amoksiklav zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1 ze względu na brak dostępnych zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.

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

Sposób podawania
Produkt leczniczy Amoksiklav przeznaczony jest 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 dożylnej) i kontynuować postacią doustną.

Należy wstrząsnąć butelką z lekiem w celu rozluźnienia proszku, dodać zaleconą ilość wody, odwrócić do góry dnem i wstrząsać. Należy wstrząsnąć butelką przed podaniem każdej dawki (patrz punkt 6.6).

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 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 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 otrzymujacych amoksycylinę z kwasem klawulanowym rzadko notowano wydłużenie czasu protrombinowego. Podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwzakrzepowymi należy prowadzić odpowiednie kontrole. Może być konieczna modyfikacja dawek doustnych leków 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 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 punkty 4.8 i 4.9).

Podczas leczenia amoksycyliną należy stosować enzymatyczne metody z glukooksydazą do

oznaczania stężenia glukozy w moczu, ze względu na możliwość fałszywie dodatnich wyników testów nieenzymatycznych.

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 niepochodzącymi 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 aspartam (E 951), potas i sód
Ten produkt leczniczy zawiera 16,64 mg aspartamu w 5 ml zawiesiny (1 miarka dozująca). Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z fenyloketonurią.
Brak klinicznych i nieklinicznych danych dotyczących stosowania aspartamu u niemowląt poniżej 12. tygodnia życia.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu w 5 ml zawiesiny. Produkt leczniczy zawiera 1,2 mmol (46,8 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.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 5 ml zawiesiny, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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 obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednak mogą wystąpić działania niepożądane (np. reakcje alergiczne, zawroty głowy, drgawki), mogące wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 (≥1/10)
często (≥1/100 do <1/10)
niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
rzadko (≥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 immunologicznego[10]	
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Anafilaksja	
Zespół choroby posurowiczej	
Alergiczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	
Przemijająca nadmierna aktywność ruchowa	Częstość nieznana
Drgawki[2]	
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	Często
Nudności[3]	
Wymioty	
Niestrawność	Niezbyt często
Zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyku[4]	Częstość nieznana
Czarny język włochaty	
Przebarwienia zębów[11]	
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
Żółtaczka cholestatyczna[6]	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej[7]	
Wysypka skórna	Niezbyt często
Świąd	
Pokrzywka	
Rumień wielopostaciowy	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana
Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	
Pęcherzowe złuszczające zapalenie skóry	
Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)[9]	
Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	
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 amoksycylinę 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
[11] Bardzo rzadko opisywano powierzchowne przebarwienia zębów u dzieci. Odpowiednia higiena jamy ustnej może pomóc zapobiec przebarwieniom, gdyż można je zwykle usunąć podczas szczotkowania.

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 tworzenie 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, zwracajac 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 oporne 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, zapobiegajac 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 przyczyniać się do jej powstania, zwłaszcza u bakterii Gram-ujemnych.

Stężenia graniczne

Wartości graniczne MIC dla amoksycyliny z kwasem klawulanowym zostały określone przez European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Drobnoustrój	Wartości graniczne (µg/ml)		
	Wrażliwy	Średnio wrażliwy	Oporny
Haemophilus influenzae[1]	≤1	-	>1
Moraxella catharrhalis[1]	≤1	-	>1
Staphylococcus aureus[2]	≤2	-	>2
Gronkowce koagulazo-ujemne[2]	≤0,25	-	>0,25
Enterococcus[1]	≤4	8	>8
Streptococcus A, B, C, G[5]	≤0,25	-	>0,25
Streptococcus pneumoniae[3]	≤0,5	1-2	>2
Enterobacteriaceae[1,4]	-	-	>8
Beztlenowe bakterie Gram-ujemne[1]	≤4	8	>8
Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie[1]	≤4	8	>8
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem bakterii[1]	≤2	4-8	>8

[1]Opisywane wartości dotyczą stężeń amoksycyliny. Na potrzeby badania wrażliwości stężenie kwasu klawulanowego ustalono na poziomie 2 mg/l.
[2] Opisywane wartości dotyczą stężeń oksacyliny.
[3] Wartości graniczne podane w tabeli opierają się na wartościach 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 podane w tabeli oparte są na wartościach granicznych penicyliny benzylowej.

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) £ 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.*
Gatunki, 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 z wrodzoną opornością
Tlenowe bakterie Gram-ujemne *Acinetobacter spp.* *Citrobacter freundii* *Enterobacter spp.* *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia spp.* *Pseudomonas spp.* *Serratia spp.* *Stenotrophomonas maltophilia*
Inne drobnoustroje *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*

$ Naturalna pośrednia wrażliwość przy braku nabytego mechanizmu oporności.
£ Wszystkie gronkowce oporne na metycylinę są oporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym
[1] Zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae* oporne 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 dostepność 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 (±SD) wartości parametrów farmakokinetycznych					
Podane substancje czynne	Dawka	C_{max}	T_{max}*	$AUC_{(0\text{-}24\ h)}$	$T_{1/2}$
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg·h/ml)	(h)
Amoksycylina					
AMX/CA 875 mg + 125 mg	875	11,64 ±2,78	1,5 (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 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 zwiazane jest z białkami. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 0,3-0,4 l/kg dla amoksycykliny i około 0,2 l/kg dla kwasu klawulanowego.

Po podaniu dożylnym zarówno amoksycyklinę, jak i kwas klawulanowy wykryto 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.

Wydalanie

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 zmniejszajacej 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 niepożądanej 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, konrolując regularnie czynność wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

Krzemionka koloidalna bezwodna
Guma ksantanowa
Aromat truskawkowy
Krospowidon
Aspartam (E 951)
Karmeloza sodowa
Krzemu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Suchy proszek: 24 miesiące
Przygotowana zawiesina: 7 dni
Przygotowaną zawiesinę należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C i używać w ciągu 7 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

35 ml zawiesiny
Butelka ze szkła oranżowego z plastikową zakrętką z uszczelką lub z plastikową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci z uszczelką, zawierająca proszek do sporządzenia 35 ml zawiesiny doustnej. Butelka umieszczona jest w tekturowym pudełku wraz z plastikową strzykawką dozującą lub łyżką miarową.

70 ml zawiesiny
Butelka ze szkła oranżowego z plastikową zakrętką z uszczelką lub z plastikową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci z uszczelką, zawierająca proszek do sporządzenia 70 ml zawiesiny doustnej. Butelka umieszczona jest w tekturowym pudełku wraz z plastikową strzykawką dozującą lub łyżką miarową.

140 ml zawiesiny
Butelka ze szkła oranżowego z plastikową zakrętką z uszczelką lub z plastikową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci z uszczelką, zawierająca proszek do sporządzenia 140 ml zawiesiny doustnej. Butelka umieszczona jest w tekturowym pudełku wraz z plastikową strzykawką dozującą lub łyżką miarową.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed zastosowaniem należy sprawdzić, czy zabezpieczenie butelki nie zostało naruszone.
Nie wolno stosować tego produktu leczniczego, jeśli zabezpieczenie zostało naruszone.
Nie stosować tego produktu leczniczego, jeśli przed przygotowaniem zawiesiny w butelce są widoczne grudki proszku.
Wstrząsnąć butelką, aby poruszyć proszek.

Wielkość opakowania: 1 butelka zawierająca proszek do przygotowania 35 ml zawiesiny
Wstrząsnąć zawartość butelki (proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej), napełnić butelkę 34 ml wody i mocno wstrząsnąć.

Wielkość opakowania: 1 butelka zawierająca proszek do przygotowania 70 ml zawiesiny
Wstrząsnąć zawartość butelki (proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej), napełnić butelkę 66 ml wody i mocno wstrząsnąć.

Wielkość opakowania: 1 butelka zawierająca proszek do przygotowania 140 ml zawiesiny
Wstrząsnąć zawartość butelki (proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej), napełnić butelkę 132 ml wody i mocno wstrząsnąć.

Zawiesina barwy białej lub jasnożółtej jest gotowa do użycia.
Nie należy stosować tego produktu, jeśli po przygotowaniu zawiesina jest barwy innej niż biała lub jasnożółta.

Przed każdym użyciem butelkę należy silnie wstrząsnąć.
Po każdym użyciu butelkę należy dokładnie zamknąć.

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 8948

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.08.2001 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.09.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.10.2025 r.