

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-amoxiclav Bluefish, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 1006,25 mg amoksycyliny trójwodnej w ilości odpowiadającej 875 mg amoksycyliny (*Amoxicillinum*) oraz klawulanian potasu w ilości 126,25 mg odpowiadającej 125 mg kwasu klawulanowego (*Acidum clavulanicum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe, podłużne tabletki powlekane o kształcie kapsułki, z linią podziału po obu stronach.

Linia na tabletkach tylko ułatwia rozkruszenie w celu połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Amoksycylina z kwasem klawulanowym jest wskazana w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych u dorosłych i dzieci (patrz punkty 4.4, 4.4 i 5.1):

- ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane);
- ostre zapalenie ucha środkowego;
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);
- zewnątrzszpitalne zapalenie płuc;
- zapalenie pęcherza moczowego;
- odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, zakażenia po ukąszeniach przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy 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 zawartości amoksycyliny i kwasu klawulanowego, z wyjątkiem określenia dawek w odniesieniu do pojedynczego składnika.

Określając dawkę amoksycyliny z kwasem klawulanowym do stosowania w leczeniu poszczególnych zakażeń należy brać pod uwagę:

- przewidywane patogeny i ich prawdopodobną wrażliwość na środki 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, tj. takich, które zawierają większą dawkę amoksycyliny i (lub) zawierają amoksycylinę i kwas klawulanowy w innej proporcji (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ta postać amoksycyliny z kwasem klawulanowym, stosowana u dorosłych i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg według poniższych zaleceń zapewnia całkowitą dawkę dobową 1750 mg amoksycyliny i 250 mg kwasu klawulanowego, podając lek dwa razy na dobę oraz 2625 mg amoksycyliny i 375 mg kwasu klawulanowego, podając lek trzy razy na dobę. U dzieci o masie ciała < 40 kg, ta postać amoksycyliny z kwasem klawulanowym, stosowana według poniższych zaleceń, zapewnia całkowitą 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 innej postaci produktu leczniczego zawierającego amoksycylinę z kwasem klawulanowym, aby uniknąć niepotrzebnego podawania dużych dawek dobowych kwasu klawulanowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Czas prowadzonego leczenia należy określać na podstawie reakcji pacjenta na leczenie. W niektórych zakażeniach (np. zapalenie szpiku kostnego) konieczny jest dłuższy okres leczenia. Nie należy przedłużać leczenia ponad 14 dni bez powtórnej oceny stanu zdrowia pacjenta (patrz punkt 4.4 odnośnie przedłużonego leczenia).

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 – (szczególnie w zakażeniach, takich jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenia dróg moczowych): 875 mg + 125 mg trzy razy na dobę.

Dzieci o masie ciała < 40 kg

Leczenie dzieci może być prowadzone z zastosowaniem amoksycyliny z kwasem klawulanowym w postaci tabletek, zawiesiny doustnej lub saszetek dla dzieci.

Zalecane dawki:

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

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat dawek większych niż (45 mg + 6,4 mg)/kg mc. na dobę amoksycyliny i kwasu klawulanowego w proporcji 7:1.

Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania dawek zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1 u dzieci poniżej 2 miesięcy, nie jest możliwe przedstawienie zaleceń w tej populacji.

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) większym, niż 30 ml/min. U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym, niż 30 ml/min) nie jest zalecane

stosowanie postaci produktu zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1, ze względu na brak zaleceń dotyczących możliwości dostosowania dawki

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

Tabletki amoksycyliny z kwasem klawulanowym są przeznaczone do podawania doustnego.

Aby zminimalizować występowanie możliwej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego i zoptymalizować wchłanianie amoksycyliny z kwasem klawulanowym należy zażywać na początku posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek z penicylin lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Notowano występowanie ciężkich reakcji uczuleniowych (w tym reakcji anafilaktoidalnych i ciężkich skórnych reakcji), czasami kończących się śmiercią, u pacjentów leczonych penicylinami. 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 alternatywny stosowny sposób leczenia.

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 Co-amoxiclav Bluefish nie jest właściwe, jeśli istnieje wysokie ryzyko, że zmniejszona wrażliwość lub oporność przypuszczalnego patogenu na antybiotyki beta-laktamowe nie jest wywołana przez beta-laktamazy wrażliwe na hamujące działanie kwasu klawulanowego. Tej postaci nie należy stosować w leczeniu zakażeń wywołanych przez *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.

Przedłużone stosowanie może w pojedynczych przypadkach powodować nadmierny wzrost opornych drobnoustrojów.

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 amoksycyliny z kwasem klawulanowym i jest przeciwwskazane wszelkie dalsze podawanie amoksycyliny.

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

Zdarzenia dotyczące wątroby notowano 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 krańcowo rzadkich przypadkach notowano zgony. Prawie zawsze występowały one u pacjentów z ciężkim schorzeniem podstawowym lub jednocześnie przyjmujących inne leki o znanym możliwym oddziaływaniu na wątrobę (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, 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 badanie czynności narządów wewnętrznych, w tym nerek, wątroby i układu krwiotwórczego.

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. W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej należy przerwać leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym i wdrożyć odpowiednie leczenie alternatywne.

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 zmniejszenia krzepliwości krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

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

U pacjentów ze zmniejszonym wydalaniem moczu bardzo rzadko obserwowano tworzenie się kryształków amoksycyliny w moczu (obejmującą ostre uszkodzenie nerek), przeważnie po podaniu pozajelitowym. Podczas podawania dużych dawek amoksycyliny zaleca się utrzymanie odpowiedniej podaży płynów i wydalania moczu w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wytworzenia 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 może prowadzić do występowania fałszywie dodatnich wyników.

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

Odnawiano 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 dokonywać uważnie i potwierdzić innymi metodami diagnostycznymi.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę o mocy 875 mg + 125 mg, to znaczy lek 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 były szeroko stosowane w leczeniu, bez doniesień o interakcjach. Jednakże w literaturze są opisane przypadki zwiększania się międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u leczonych acenokumarolem lub warfaryną pacjentów, u których zastosowano leczenie amoksycyliną. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie, należy ściśle kontrolować czas protrombinowy lub INR po rozpoczęciu lub zakończeniu stosowania amoksycyliny. Ponadto może być konieczna modyfikacja dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicyliny mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu powodując potencjalne zwiększenie toksyczności.

Probenecyd

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z probenecydem. Probenecyd zmniejsza wydzielanie amoksycyliny w kanalikach nerkowych. Jednoczesne stosowanie probenecydu może powodować zwiększone i długo utrzymujące się stężenie w surowicy amoksycyliny, ale nie kwasu klawulanowego.

Mykofenolan mofetylu

U pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu odnotowano zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu kwasu mykofenolowego (MPA) przed podaniem dawki o około 50% po rozpoczęciu doustnego podawania amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Zmiana stężenia przed podaniem dawki może nie odzwierciedlać dokładnie zmian w całkowitym narażeniu na MPA. Dlatego zmiana dawki mykofenolanu mofetylu nie powinna być zazwyczaj konieczna w przypadku braku klinicznych dowodów dysfunkcji przeszczepu. Należy jednak prowadzić

ściśle monitoring kliniczny podczas leczenia skojarzonego i krótko 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, stwierdzono, że zapobiegawcze stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem martwiczego zapalenia jelit u noworodków. Należy unikać stosowania w ciąży, chyba, że lekarz uzna zastosowanie za istotne.

Karmienie piersią

Obie substancje są wydzielane do mleka kobiecego (nieznany jest wpływ kwasu klawulanowego na oseska). W rezultacie, możliwe jest wystąpienie biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych oseska, w związku z czym może być konieczne zaprzestanie karmienia piersią. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia uczulenia. 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 produktu 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.

Dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych przyjęto następujące zasady:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Częstość nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często:	kandydoza skóry i błon śluzowych.
Nie znana:	nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: przemijająca leukopenia (w tym neutropenia), przemijająca małopłytkowość.
Nieznana: przemijająca agranulocytoza i niedokrwistość hemolityczna, wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy¹.

Zaburzenia układu immunologicznego¹⁰

Nie znana: obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja, zespół przypominający chorobę posurowiczą, alergiczne zapalenie naczyń.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, bóle głowy.
Nie znana: przemijająca nadmierna ruchliwość, aseptyczne zapalenie opon mózgowo rdzeniowych i drgawki².

Zaburzenia serca

Nieznana: zespół Kounisa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: biegunka.
Często: nudności³, wymioty.
Niezbyt często: niestrawność.
Nie znana: związane ze stosowaniem antybiotyku zapalenie jelit⁴, czarny język włochaty, zapalenie jelit indukowane lekami, ostre zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT⁵.
Nie znana: zapalenie wątroby⁶ i żółtaczka zastoinowa⁶.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej⁷

Niezbyt często: wysypki, świąd, pokrzywka.
Rzadko: rumień wielopostaciowy.
Nie znana: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, złuszczone zapalenie skóry, linijna IgA dermatoza, ostra uogólniona osutka kropkowa (ang. AGEP od acute generalised exanthematous pustulosis)⁹.
Jeśli wystąpią jakiejkolwiek objawy uczulenia, należy przerwać leczenie.
Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS od drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nie znana: śródmiąższowe zapalenie nerek, krystaluria⁸ (obejmująca ostre uszkodzenie nerek).

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 na początku posiłku.

⁴ W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4).

⁵ Umiarkowane zwiększenie AST i (lub) ALT 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 jakiejkolwiek skórnej reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).

⁸ Patrz punkt 4.9.

⁹ Patrz punkt 4.3.

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 181 C, 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, co w niektórych przypadkach prowadziło 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: beta-laktamowe leki przeciwbakteryjne, połączenia penicylin z inhibitorami beta-laktamazy. Kod ATC: J01C R02.

Mechanizm działania

Amoksycylina jest półsyntetyczną penicyliną (antybiotyk beta-laktamowy), który hamuje jeden lub więcej enzymów (często zwanych białkami wiążącymi penicylinę, PBP – ang. penicillin binding proteins) biorących udział w syntezie bakteryjnego peptydoglikanu, który jest integralnym składnikiem ściany komórkowej bakterii. Zahamowanie syntezy peptydoglikanu prowadzi do osłabienia ściany komórkowej, po czym następuje zazwyczaj rozpad komórki bakteryjnej 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 utrzymywania się stężenia leku powyżej minimalnego stężenia hamującego ($T > MIC$) uważa się za główny czynnik determinujący skuteczność 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 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 Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) i zostały wymienione tutaj:

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

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

Gatunki lub rodzaje zwykle wrażliwe
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę) [‡] Koagulazo-ujemne gronkowce (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>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Gatunki lub rodzaje, u których może wystąpić odporność nabyta

<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie:</u> <i>Enterococcus faecium</i> [§] <u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Organizmy z opornością naturalną <u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Stenotrophomonas multophila</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Serratia</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp.
[§] Naturalnie średniowrażliwe i brak nabytego mechanizmu oporności. [£] Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym. ¹ Nie należy stosować tej postaci amoksycyliny z kwasem klawulanowym może nie być właściwe w leczeniu zakażeń <i>Streptococcus pneumoniae</i> opornego na penicylinę (patrz punkty 4.2 i 4.4). ² W niektórych krajach UE zgłaszano zmniejszoną wrażliwość u więcej niż 10% szczepów.

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. Wchłanianie amoksycyliny z kwasem klawulanowym jest optymalne, gdy lek jest podawany na początku posiłku. 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 farmakokinetyczne badania, w którym amoksycylina z kwasem klawulanowym (tabletki 875 mg + 125 mg, dwa razy na dobę) była podawana 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 wiązane z białkami. 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 amoksycylinę, jak i kwas klawulanowy w leczniczych stężeniach w pęcherzyku żółciowym, tkankach narządów jamy brzusznej, skórze, tkance tłuszczowej, mięśniach, w płynie maziowym i otrzewnowym, żółci i ropie. Amoksycylina nie przenika wystarczająco do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Ani amoksycylina ani kwas klawulanowy nie wiążą się silnie z białkami osocza. Badania wykazały, że z białkami osocza wiąże się około 25% całkowitej zawartości kwasu klawulanowego oraz 18% całkowitej zawartości amoksycyliny w osoczu.

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 przechodzą przez łożysko (patrz punkt 4.6).

Metabolizm

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

Eliminacja

Amoksycylina jest wydalana głównie przez nerki, podczas gdy kwas klawulanowy jest wydalanany 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 60-70% amoksycyliny i 40-65% kwasu klawulanowego jest wydalanane w postaci niezmienionej w czasie pierwszych 6 godzin od momentu podania doustnego podania dawki 250 mg + 125 mg lub 500 mg + 125 mg w postaci tabletki. W różnych badaniach stwierdzono, że w okresie 24 godzin 50-85% amoksycyliny i 27-60% kwasu klawulanowego było wydalanane z moczem. Największa ilość kwasu klawulanowego była wydalanana w ciągu pierwszych dwóch godzin po podaniu.

Jednoczesne podanie probenecydu opóźnia wydalanie amoksycyliny, ale nie powoduje opóźnienia wydalania kwasu klawulanowego przez nerki (patrz punkt 4.5).

Wiek

Okres półtrwania amoksycyliny w fazie eliminacji u 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.

Płeć

Po podaniu doustnym amoksycyliny z kwasem klawulanowym zdrowym mężczyznom i kobietom nie stwierdzono znaczącego wpływu płci na farmakokinetykę amoksycyliny lub kwasu klawulanowego.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych 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 poszczególnych składników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza, mikrokrystaliczna (AVICEL pH 102)
Kroskarmeloza sodowa
Talk oczyszczony
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza
Etyloceluloza
Tytanu dwutlenek, zawiesina [Opaspray K-1-7000: SDA 3 A Alkohol 27 CRF (etanol, metanol), tytanu dwutlenek (E 171), hydroksypropyloceluloza]
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki dostępne są w blistrach PVC/Aluminium, pakowanych w aluminiowe torebki umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 7, 10, 12, 14, 20, 21, 24 i 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

W Polsce do obrotu dopuszczone są opakowania zawierające 14 tabletek powlekanych (2 blistry po 7 szt) lub 30 tabletek.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013,
100 28 Stockholm
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr pozwolenia: 16164

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 grudnia 2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.04.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/01/2025