CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Augmentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg amoksycyliny (*Amoxicillinum*) w postaci amoksycyliny trójwodnej i 125 mg kwasu klawulanowego (*Acidum clavulanicum*) w postaci klawulanianu potasu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Barwy białej lub białawej, owalnego kształtu tabletki z wytłoczeniem “AC” i linią podziału po jednej stronie.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Augmentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci i dorosłych (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, 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.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Określając dawkę produktu Augmentin 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 produktu Augmentin, 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 produktu Augmentin stosowana u dorosłych i dzieci ≥ 40 kg według poniższych zaleceń zapewnia całkowitą dawkę dobową 1500 mg amoksycyliny i 375 mg kwasu klawulanowego. U dzieci < 40 kg, ta postać produktu Augmentin stosowana według poniższych zaleceń zapewnia całkowitą dawkę dobową 2400 mg amoksycyliny i 600 mg kwasu klawulanowego. Jeśli stwierdzi się, że jest konieczne zastosowanie większej dobowej dawki amoksycyliny, zaleca się zastosowanie innej postaci produktu Augmentin, 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 kontroli stanu zdrowia pacjenta
(patrz punkt 4.4 odnośnie przedłużonego leczenia).

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Jedna dawka 500 mg + 125 mg podawana trzy razy na dobę.

Dzieci o masie ciała < 40 kg

Od (20 mg + 5 mg)/kg mc./dobę do (60 mg + 15 mg)/kg mc./dobę podawane w trzech dawkach podzielonych;

Dzieci można leczyć produktem Augmentin w postaci tabletek lub zawiesiny doustnej.

Nie stosować produktu Augmentin w postaci tabletek u dzieci o masie ciała mniejszej niż 25 kg, ponieważ tabletek tych nie można dzielić.

W poniższej tabeli przedstawiono dawkę (w mg/kg masy ciała), jaką przyjmuje u dziecko o masie ciała od 25 kg do 40 kg po podaniu jednej tabletki 500 mg +125 mg.

Masa ciała [kg]	40	35	30	25	Zalecana pojedyncza dawka [mg/kg masy ciała] (patrz wyżej)
Amoksycylina [mg/kg masy ciała] w pojedynczej dawce (1 tabletka powlekana)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67-20
Kwas klawulanowy [mg/kg masy ciała] w pojedynczej dawce (1 tabletka powlekana)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67-5

Dzieci w wieku 6 lat i poniżej lub o masie ciała mniejszej niż 25 kg należy raczej leczyć produktem Augmentin w postaci zawiesiny doustnej.

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat, dawek większych niż (40 mg + 10 mg)/kg mc. na dobę produktów Augmentin zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 4:1.

Pacjenci 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 klirensem kreatyniny (CrCl) większym niż 30 ml/min.

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Jedna dawka (500 mg + 125 mg) podawana 2 razy na dobę.
CrCl <10 ml/min	Jedna dawka (500 mg + 125 mg) podawana raz na dobę.
Hemodializa	Jedna dawka (500 mg + 125 mg) co 24 godziny, dodatkowo jedna dawka (500 mg + 125 mg) w czasie dializy, powtórzone na koniec dializy (ze względu na zmniejszenie się w surowicy stężeń zarówno amoksycyliny i kwasu klawulanowego).

Dzieci o masie ciała < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	Jedna dawka (15 mg + 3,75 mg)/kg mc. podawana 2 razy na dobę (maksymalnie 500 mg + 125 mg 2 razy na dobę).
CrCl <10 ml/min	Jedna dawka (15 mg + 3,75 mg)/kg mc. podawana raz na dobę (maksymalnie 500 mg +125 mg).
Hemodializa	Jedna dawka (15 mg + 3,75 mg)/kg mc. podawana raz na dobę. Przed hemodializą należy podać dodatkowo jedną dawkę (15 mg + 3,75 mg)/kg mc. W celu przywrócenia odpowiedniego stężenia leku w krwiobiegu, po hemodializie należy podać następną dawkę (15 mg + 3,75 mg)/kg mc.

Zaburzenie czynności wątroby

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

Sposób podawania

Produkt Augmentin jest przeznaczony do podawania doustnego.

Aby zminimalizować występowanie możliwej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego produkt Augmentin należy zażywać z posiłkiem.

Leczenie można rozpocząć preparatem do stosowania pozajelitowego zgodnie z ChPL postaci *i.v.*, a następnie kontynuować preparatem doustnym.

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 żółtaczki 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, cefalosporyny lub inne leki beta-laktamowe (patrz punkty 4.3 i 4.8).

U pacjentów leczonych penicylinami notowano występowanie ciężkich, 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. 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 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 wystąpi reakcja alergiczna należy przerwać leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym i wdrożyć alternatywny stosowny sposób leczenia.

U pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym zgłaszano występowanie limfohistiocytozy hemofagocytarnej (ang. Haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) (patrz punkt 4.8). HLH to zagrażający życiu zespół, charakteryzujący się gorączką, wysypką, objawami neurologicznymi, hepatomegalią i (lub) splenomegalią, limfadenopatią, cytopeniami, wysokim stężeniem ferrytyny w surowicy i hipertriglicerydemią.

Pacjentów należy monitorować pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych HLH. W przypadku podejrzenia HLH podawanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym musi zostać przerwane w celu rozpoczęcia diagnostyki i leczenia HLH. Jeśli rozpoznanie HLH zostanie potwierdzone, należy zaprzestać stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym.

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

Ta postać leku Augmentin nie jest odpowiednia do stosowania, jeśli występuje wysokie ryzyko, że drobnoustroje, które prawdopodobnie wywołują zakażenie, mają zmniejszoną wrażliwość lub ich oporność na antybiotyki beta-laktamowe nie jest wywołana przez beta-laktamazy wrażliwe na hamujące działanie kwasu klawulanowego. Tej postaci leku 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.

Długotrwałe stosowanie może czasami powodować rozwój drobnoustrojów niewrażliwych na ten 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 Augmentin 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 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 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 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 może prowadzić do występowania fałszywie dodatnich wyników.

Zawartość kwasu klawulanowego w produkcie Augmentin 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 polifuranoz 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, 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 lecznictwie, 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

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 w postaci doustnej 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 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 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 obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej 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 (≥1/10)
często (≥1/100 do <1/10)
niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
bardzo rzadko (<1/10 000)
częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i infestacje pasożytnicze	
Kandydoza skóry i błon śluzowych	Często
Nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
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
Zaburzenia układu immunologicznego	
Limfohistiocytoza hemofagocytarna[1]	Częstość nieznana
Obrzęk naczynioruchowy[8]	Częstość nieznana
Anafilaksja[8]	Częstość nieznana
Zespół choroby posurowiczej[8]	Częstość nieznana
Alergiczne zapalenie naczyń[8]	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Przemijająca nadmierna ruchliwość	Częstość nieznana
Drgawki [1]	Częstość nieznana
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Częstość nieznana

Zaburzenia serca	
Zespół Kounisa	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	Bardzo często
Nudności[2]	Często
Wymioty	Często
Niestrawność	Niezbyt często
Związane z antybiotykiem zapalenie jelita grubego[3]	Częstość nieznana
Zapalenie jelit indukowane lekami	Częstość nieznana
Ostre zapalenie trzustki	Częstość nieznana
Czarny język włochaty	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT [4]	Niezbyt często
Zapalenie wątroby[5]	Częstość nieznana
Żółtaczka zastoinowa[5]	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej[6]	
Wysypka skórna	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często
Pokrzywka	Niezbyt często
Rumień wielopostaciowy	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana
Toksyczna nekroliza naskórka	Częstość nieznana
Pęcherzowe złuszczające zapalenie skóry	Częstość nieznana
Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)[1]	Częstość nieznana
Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	Częstość nieznana
Symetryczna, wyprzeniowa i zgięciowa osutka wywołana lekiem (ang. SDRIFE) (zespół pawiana (ang. baboon syndrome))	Częstość nieznana
Linijna IgA dermatoza	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Śródmiąższowe zapalenie nerek	Częstość nieznana
Krystaluria (obejmująca ostre uszkodzenie nerek) [7]	Częstość nieznana

[1] Patrz punkt 4.4.
[2] Nudności są częściej związane ze stosowaniem większych dawek doustnych. Jeśli objawy żołądkowo-jelitowe są znaczące, mogą być zmniejszone poprzez stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym z posiłkiem.
[3] W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4).
[4] Umiarkowane zwiększenie AspAT i (lub) AlAT obserwowano u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi, ale znaczenie tych obserwacji nie jest znane.
[5] Te zdarzenia zauważono podczas stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4).
[6] Leczenie należy przerwać w razie wystąpienia jakiejkolwiek skórnej reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).
[7] Patrz punkt 4.9.
[8] 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

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 badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Są one wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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

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

Tlenowe bakterie Gram-ujemne *Escherichia coli* *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae* *Proteus mirabilis* *Proteus vulgaris*
Drobnoustroje z opornością naturalną
Tlenowe bakterie Gram-ujemne *Acinetobacter sp.* *Citrobacter freundii* *Enterobacter sp.* *Legionella pneumophila* *Morganella morganii* *Providencia spp.* *Pseudomonas sp.* *Serratia sp.* *Stenotrophomonas maltophilia* Inne drobnoustroje *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*
$ Naturalna pośrednia wrażliwość i brak nabytego mechanizmu oporności. £ Wszystkie gronkowce oporne na metycylinę są oporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym. [1] W leczeniu zakażeń *Streptococcus pneumoniae*, który jest oporny na penicyliny nie należy stosować tej postaci amoksycyliny z kwasem klawulanowym (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

Amoksycylina i kwas klawulanowy całkowicie dysocjują w wodnych roztworach w zakresie fizjologicznego pH. Oba składniki szybko i dobrze wchłaniają się po podaniu doustnym. Biodostępność amoksycyliny i kwasu klawulanowego po podaniu doustnym wynosi około 70%. Krzywe stężeń obu składników w osoczu są podobne i czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi około 1 godziny.

Poniżej przedstawiono wyniki farmakokinetyczne badania, w którym amoksycylina z kwasem klawulanowym (tabletki 500 mg + 125 mg, trzy 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 500 + 125 mg	500	7,19 ±2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ±8,87	1,15 ±0,20
Kwas klawulanowy					
AMX + CA 500 mg + 125 mg	125	2,40 ±0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ±3,86	0,98 ±0,12

AMX – amoksycylina, CA – kwas klawulanowy * Mediana (zakres)

Stężenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego występujące w surowicy po podaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym są podobne do stężeń uzyskanych po doustnym podaniu równoważnych, oddzielnie podawanych dawek amoksycyliny lub kwasu klawulanowego.

Dystrybucja

Z całkowitej ilości leku w osoczu, około 25% kwasu klawulanowego i 18% amoksycyliny jest związane z białkami. Objętość dystrybucji wynosi około 0,3-0,4 l/kg dla amoksycyliny i około 0,2 l/kg dla kwasu klawulanowego.

Po podaniu dożylnym wykryto zarówno amoksycylinę jak i kwas klawulanowy 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 amoksycyliny. Kwas klawulanowy u ludzi jest w dużym stopniu metabolizowany i wydalany z moczem i kałem, oraz jako dwutlenek węgla wydalany z wydychanym powietrzem.

Eliminacja

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

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

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

Wiek

Okres półtrwania amoksycyliny w fazie eliminacji u 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.

Płeć

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

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Otoczka tabletki
Tytanu dwutlenek (E171)
Hypromeloza
Makrogol 4000
Makrogol 6000
Dimetykon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności produktu po pierwszym otwarciu torebek z Aluminium: 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium/PA/Aluminium w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 4, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 30, 100 lub 500 tabletek.

Blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC umieszczone w torebce z Aluminium, zawierającej środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku. Opakowanie zawiera 14, 20 lub 21 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
D24 YK11
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3682

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11. lipca 1995 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25. sierpnia 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2026-09-09