

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FORCID 1000, tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej


2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkka zawiera jako substancje czynne 875 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/tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej

Białawe, podłużne tabletki z logo  i oznaczeniem 425.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Amoksycylina z kwasem klawulanowym jest wskazana 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, głównie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej
- zakażenia kości i stawów, głównie 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 amoksycyliny z kwasem klawulanowym do stosowania w leczeniu poszczególnych zakażeń, należy wziąć pod uwagę:

- przewidywane patogeny i ich prawdopodobną wrażliwość na leki przeciwbakteryjne (patrz punkt 4.4)
- ciężkość i umiejscowienie zakażenia
- wiek, masę ciała i czynność nerek pacjenta, jak podano poniżej.

W razie konieczności należy rozważyć zastosowanie innych postaci 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).

Produkt leczniczy Forcid 1000, stosowany u dorosłych i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg dwa razy na dobę według poniższych zaleceń, zapewnia całkowitą dawkę dobową 1750 mg amoksycyliny i 250 mg kwasu klawulanowego a stosowany trzy razy na dobę według poniższych zaleceń – 2625 mg amoksycyliny i 375 mg kwasu klawulanowego.

U dzieci o masie ciała < 40 kg produkt Forcid 1000, stosowany według poniższych zaleceń, zapewnia maksymalną dawkę dobową 1000 – 2800 mg amoksycyliny i 143-400 mg kwasu klawulanowego. Jeśli za konieczne uzna się zastosowanie większej dobowej dawki amoksycyliny, zaleca się zastosowanie innej postaci amoksycyliny i kwasu klawulanowego, aby uniknąć niepotrzebnego podawania dużych dawek dobowych kwasu klawulanowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Czas prowadzonego leczenia należy określać na podstawie odpowiedzi pacjenta na leczenie. W niektórych zakażeniach (np. zapaleniu szpiku kostnego) konieczny jest dłuższy okres leczenia. Nie należy przedłużać leczenia ponad 14 dni bez powtórnej kontroli stanu zdrowia pacjenta (patrz punkt 4.4, część dotycząca długotrwałego leczenia).

Dorośli i dziecko masie ciała ≥ 40 kg

Zalecane dawki:

- Dawka podstawowa (we wszystkich wskazaniach): 875 mg + 125 mg dwa razy na dobę;
- Dawka zwiększona (w szczególności w przypadku takich zakażeń jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zapalenie dolnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych) 875 mg+125 mg trzy razy na dobę.

Dzieci o masie ciała < 40 kg

W leczeniu dzieci można stosować tabletki, zawiesinę lub saszetki dla dzieci.

- Od (25 mg + 3,6 mg)/kg mc./dobę do (45 mg + 6,4 mg)/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych;
- W niektórych zakażeniach (np. zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zapalenie dolnych dróg oddechowych) można rozważyć podanie do (70 mg + 10 mg)/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych.

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat dawek większych niż (45 mg + 6,4 mg)/kg mc./dobę produktów leczniczych zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1.

Ze względu na brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających amoksycylinę z kwasem klawulanowym w proporcji 7:1 u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy, nie jest możliwe przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania w tej populacji.

Pacjenci 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 u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min zastosowanie produktów leczniczych zawierających amoksycylinę z kwasem klawulanowym w proporcji 7:1 nie jest zalecane, ze względu na brak danych dotyczących zmiany dawkowania.

Zaburzenie czynności wątroby

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

Sposób podawania

Amoksycylina z kwasem klawulanowym w postaci tabletek jest przeznaczona do podawania doustnego.

Aby zminimalizować występowanie możliwej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego i zoptymalizować wchłanianie amoksycyliny z kwasem klawulanowym produkt Forcid 1000 należy zażywać z posiłkiem.

Leczenie można rozpocząć produktem do stosowania pozajelitowego zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla postaci do podawania dożylnego, a następnie kontynuować preparatem doustnym.

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej należy rozmieszać z niewielką ilością wody bezpośrednio przed zastosowaniem.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ciężka natychmiastowa reakcja nadwrażliwości (tj. anafilaksja) na inny lek beta-laktamowy (np. cefalosporynę, karbapenem lub monobaktam) w wywiadzie.

Żółtaczkę lub zaburzenia czynności wątroby spowodowane przez amoksycylinę z kwasem klawulanowym w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Notowano występowanie ciężkich, sporadycznie zakończonych zgonem, reakcji uczuleniowych (w tym reakcję anafilaktyczną i ciężkie niepożądane reakcje skórne) u pacjentów leczonych penicylinami. 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 odpowiedni, alternatywny sposób leczenia.

Jeżeli potwierdzono, że przyczyną zakażenia są drobnoustroje wrażliwe na amoksycylinę, należy rozważyć zmianę stosowanego połączenia amoksycyliny z kwasem klawulanowym na samą amoksycylinę, zgodnie z oficjalnymi wytycznymi.

W razie wysokiego ryzyka, że zmniejszona wrażliwość lub oporność wywołującego chorobę drobnoustroju na antybiotyki beta-laktamowe nie jest wywołana przez beta-laktamazy wrażliwe na hamujące działanie kwasu klawulanowego, zastosowanie produktu leczniczego Forcid 1000 nie jest właściwe. Produktu leczniczego Forcid 1000 nie należy stosować w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* opornego na penicylinę.

Ostry zespół wieńcowy w przebiegu reakcji alergicznej: rzadko donoszono o reakcjach nadwrażliwości występujących podczas leczenia amoksycyliną (ostry zespół wieńcowy w przebiegu reakcji alergicznej, patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zastosować odpowiednie leczenie.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki amoksycyliny z kwasem klawulanowym (patrz punkt 4.8) mogą wystąpić drgawki.

Należy unikać stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym, jeśli podejrzewa się mononukleozę zakaźną, ponieważ u pacjentów z mononukleozą zakaźną stwierdzono związek między występowaniem odropodobnych wysypek a zastosowaniem amoksycyliny.

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

Długotrwałe stosowanie może czasami powodować rozwój drobnoustrojów niewrażliwych na produkt leczniczy.

Uogólniony rumień z krostkami i gorączką, występujący na początku leczenia, może być objawem ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. *Acute generalised exanthemous pustulosis* - AGEP) (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi osutka, konieczne jest odstawienie amoksycyliny z kwasem klawulanowym, a podawanie amoksycyliny podczas dalszego leczenia jest przeciwwskazane.

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

Zdarzenia dotyczące czynności wątroby notowano przeważnie u pacjentów płci męskiej i w podeszłym wieku i mogą być one związane z długotrwałym leczeniem. Zdarzenia takie bardzo rzadko notowano u dzieci. We wszystkich grupach pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe zwykle pojawiają się podczas leczenia lub tuż po jego zakończeniu, ale niekiedy mogą nie być widoczne przez kilka tygodni od zakończenia leczenia. Są one zwykle przemijające. Zaburzenia czynności wątroby mogą być ciężkie, w krańcowo rzadkich przypadkach notowano zgony. Prawie zawsze występowały one u pacjentów z ciężkim schorzeniem podstawowym lub u pacjentów jednocześnie przyjmujących inne leki o znanym możliwym oddziaływaniu na wątrobę (patrz punkt 4.8).

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

Podczas 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 wydłużenie czasu protrombinowego. Podczas jednoczesnego stosowania leków zmniejszających krzepliwość krwi należy wykonywać badania kontrolne. 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, szczególnie tych leczonych parenteralnie, bardzo rzadko obserwowano krystalurię. 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 punkt 4.9).

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

Kwas klawulanowy zawarty w produkcie Forcid 1000 może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez błony komórkowe krwinek czerwonych, co prowadzi 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 nie pochodzących z grzybów *Aspergillus* i polifuranozami z testem Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Z tego względu interpretacji pozytywnych wyników testu u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy dokonywać uważnie i potwierdzić je innymi metodami diagnostycznymi.

Forcid 1000 zawiera 0,64 milimola (25 mg) potasu w tabletkach. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i pacjentów będących na diecie kontrolowanej pod względem zawartości potasu należy wziąć pod uwagę dodatkową podaż ponad 1 milimola potasu na dobę.

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 tych leków, 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 zwiększenie we krwi stężenia amoksycyliny i jego długie utrzymywanie się, nie dotyczy to kwasu klawulanowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój embrionalny lub płodowy, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Ograniczone dane dotyczące stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko 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 konieczne.

Karmienie piersią

Obie substancje przenikają do mleka ludzkiego (wpływ kwasu klawulanowego na niemowlę karmione piersią jest nieznan). W rezultacie możliwe jest wystąpienie biegunki i zakażenia grzybiczego błon

śluzowych niemowlęcia karmionego piersią, w związku z czym może być konieczne zaprzestanie karmienia piersią. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można stosować w okresie karmienia piersią jedynie po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku korzyści do ryzyka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwane 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 zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są biegunka, nudności i wymioty.

Działania niepożądane opisane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku na rynek przedstawiono 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych badań).

| | |
|---|-------------------|
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> | |
| Kandydoza skóry i błon śluzowych | często |
| Nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii | częstość nieznana |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> | |
| Przemijająca leukopenia (w tym neutropenia) | rzadko |
| Trombocytopenia | rzadko |
| Przemijająca agranulocytoza | częstość nieznana |
| Niedokrwistość hemolityczna | częstość nieznana |
| Wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy ¹ | częstość nieznana |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego¹⁰</i> | |
| Obrzęk naczynioruchowy | częstość nieznana |
| Anafilaksja | częstość nieznana |
| Zespół choroby posurowiczej | częstość nieznana |
| Alergiczne zapalenie naczyń | częstość nieznana |
| Ostry zespół wieńcowy w przebiegu reakcji alergicznej – zespół Kounisa (patrz punkt 4.4). | częstość nieznana |
| | |

| <u>Zaburzenia układu nerwowego</u> | |
|--|-------------------|
| Zawroty głowy | niezbyt często |
| Ból głowy | niezbyt często |
| Przemijająca nadmierna ruchliwość | częstość nieznana |
| Drgawki ² | częstość nieznana |
| Jałowe zapalenie opon mózgowych | częstość nieznana |
| <u>Zaburzenia żołądka i jelit</u> | |
| Biegunka | bardzo często |
| Nudności ³ | często |
| Wymioty | często |
| Niestrawność | niezbyt często |
| Związane z antybiotykiem zapalenie jelita grubego ⁴ | częstość nieznana |
| Czarny język włochaty | częstość nieznana |
| <u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u> | |
| Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT ⁵ | niezbyt często |
| Zapalenie wątroby ⁶ | częstość nieznana |
| Żółtaczka zastoinowa ⁶ | częstość nieznana |
| <u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej⁷</u> | |
| Wysypka skórna | niezbyt często |
| Świąd | niezbyt często |
| Pokrzywka | niezbyt często |
| Rumień wielopostaciowy | rzadko |
| Zespół Stevensa-Johnsona | częstość nieznana |
| Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka | częstość nieznana |
| Pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry | częstość nieznana |
| Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) ⁹ | częstość nieznana |
| Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) | częstość nieznana |
| <u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u> | |
| Śródmiąższowe zapalenie nerek | częstość nieznana |
| Krystaluria ⁸ | częstość nieznana |
| ¹ Patrz punkt 4.4. ² Patrz punkt 4.4. ³ Nudności są częściej związane ze stosowaniem większych dawek doustnych. Jeśli objawy żołądkowo-jelitowe są znaczące, mogą być zmniejszone poprzez zażywanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym z posiłkiem. ⁴ W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4). ⁵ Umiarkowane zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT obserwowano u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi, ale znaczenie tych obserwacji nie jest znane. ⁶ Zdarzenia zauważono podczas stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4). ⁷ Leczenie należy przerwać w razie wystąpienia jakiegokolwiek skórnej reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). ⁸ Patrz punkt 4.9. | |

⁹ Patrz punkt 4.3.

¹⁰ Patrz punkt 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; e-mail: ndl@urpl.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), niekiedy prowadzące do niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki produktu leczniczego mogą wystąpić drgawki.

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

Amoksycyлина jest półsyntetyczną penicyliną (antybiotyk beta-laktamowy), która hamuje enzymy – jeden lub więcej (często zwanych białkami wiążącymi penicylinę, ang. PBP) 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.

Amoksycyлина jest rozkładana przez beta-laktamazy wytwarzane przez odporne bakterie i dlatego zakres działania samej amoksycyliny nie obejmuje organizmów, które wytwarzają te enzymy.

Kwas klawulanowy jest beta-laktamem o budowie podobnej do budowy penicylin. Unieczynnia niektóre beta-laktamazy, co zapobiega rozkładowi amoksycyliny. Sam kwas klawulanowy nie ma klinicznie znaczącego 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

Wartości graniczne MIC amoksycyliny z kwasem klawulanowym zostały określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST).

| Drobnoustrój | Wartości graniczne wrażliwości ($\mu\text{g/ml}$) | | |
|--|---|-----------------|---------------|
| | wrażliwy | pośredni | oporny |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ¹ | ≤ 1 | - | > 1 |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> ¹ | ≤ 1 | - | > 1 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ² | ≤ 2 | - | > 2 |
| Gronkowce koagulazoujemne ² | $\leq 0,25$ | - | $> 0,25$ |
| <i>Enterococcus</i> ¹ | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵ | $\leq 0,25$ | - | $> 0,25$ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ³ | $\leq 0,5$ | 1-2 | > 2 |
| <i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4} | - | - | > 8 |
| Bakterie beztlenowe Gram-ujemne ¹ | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie ¹ | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| Wartości graniczne nie związane z gatunkiem | ≤ 2 | 4-8 | > 8 |

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

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

| Drobnoustroje | Drobnoustroje |
|--|--|
| <p>Szczepy zwykle wrażliwe</p> <p><u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (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></p> <p><u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u></p> <p><i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Bakterie beztlenowe</u></p> <p><i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p> <p>Szczepy, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej</p> <p><u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u></p> <p><i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p><u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u></p> <p><i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p> | <p>Szczepy z opornością naturalną</p> <p><u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u></p> <p><i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp.</p> <p><i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp.</p> <p><i>Pseudomonas</i> spp. <i>Serratia</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Inne drobnoustroje</u></p> <p><i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p> |

§ Naturalna pośrednia wrażliwość i brak nabytego mechanizmu oporności.

£ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym.

¹ W leczeniu zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*, który jest odporny 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 z częstością większą niż 10% szczepów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amoksycylina i kwas klawulanowy całkowicie dysocjują w wodnych roztworach w zakresie fizjologicznego pH. Obie substancje czynne szybko i dobrze wchłaniają się po podaniu doustnym. Biodostępność amoksycyliny i kwasu klawulanowego po podaniu doustnym wynosi około 70%.

Krzywe stężeń obu składników w osoczu są podobne i czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi około 1 godziny.

Poniżej przedstawiono wyniki badania farmakokinetycznego, w którym amoksycylina z kwasem klawulanowym (tabletki 875 mg + 125 mg, dwa razy na dobę) była podawana na czczo grupom zdrowych ochotników.

| Średnie (\pm SD) parametry farmakokinetyczne | | | | | |
|---|-------|-----------------------------|------------------|--|-----------------|
| Podawane substancje czynne | Dawka | C_{max} | T_{max}^* | $AUC_{(0-24\ h)}$ | $T_{1/2}$ |
| | (mg) | ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | (h) | ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) | (h) |
| Amoksycylina | | | | | |
| AMX/CA 875 mg/125 mg | 875 | $11,64 \pm 2,78$ | 1,5 (1,0 – 2,5) | $53,52 \pm 12,31$ | $1,19 \pm 0,21$ |
| Kwas klawulanowy | | | | | |
| AMX/CA 875 mg/125 mg | 125 | $2,18 \pm 0,99$ | 1,25 (1,0 – 2,0) | $10,16 \pm 3,04$ | $0,96 \pm 0,12$ |
| 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 wiąże się z białkami. Objętość dystrybucji wynosi około 0,3-0,4 l/kg mc. dla amoksycyliny i około 0,2 l/kg mc. dla kwasu klawulanowego.

Po podaniu dożylnym wykryto zarówno amoksycylinę, jak i kwas klawulanowy w pęcherzyku żółciowym, w tkankach narządów jamy brzusznej, skórze, tkance tłuszczowej, 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 całkowity klirens około 25 l/h. Około 60 do 70% amoksycyliny i 40

do 65% kwasu klawulanowego jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem w ciągu pierwszych 6 godzin od momentu podania doustnej dawki amoksycyliny z kwasem klawulanowym (250 mg + 125 mg lub 500 mg + 125 mg) w postaci tabletek. W różnych badaniach stwierdzono, że w ciągu 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 drogi wydalania przez nerki. 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 w surowicy 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 tak dobierać dawki, aby zapobiegać niepożądanym kumulacji amoksycyliny, a jednocześnie zachować odpowiednie stężenia kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy podczas stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym zachować ostrożność i kontrolować regularnie czynność wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości amoksycyliny i kwasu klawulanowego lub innych składników leku.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna,
Celuloza dyspersyjna
Krospowidon,
Magnezu stearynian,

Wanilina,
Aromat mandarynkowy (aromat mandarynkowy, maltodekstryna, trójoctan glicerolu),
Aromat cytrynowy (aromat cytrynowy, maltodekstryna, E306 (tokoferole)),
Sacharyna.

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

Dwustronnie aluminiowe blistry (PA/Aluminium/PVC/Aluminium) w tekturowym pudełku po 2, 7, 10, 12, 14, 16, 20, 24 tabletki.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą się znajdować w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Astellas Pharma Sp. z o.o.
ul. Osmańska 14
02-823 Warszawa

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA (-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11431

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 kwietnia 2005 .
Data ostatniego przedłużenia: 1 października 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.03.2019