

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FORCID 312, 250 mg + 62,5 mg, tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej  
FORCID 625, 500 mg + 125 mg, tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

### 2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY


Forcid 312: każda tabletki zawiera 250 mg amoksycyliny (*Amoxicillinum*) w postaci amoksycyliny trójwodnej i 62,5 mg kwasu klawulanowego (*Acidum clavulanicum*) w postaci klawulanianu potasu.

Forcid 625: każda tabletki 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

Tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.

Białawe, podłużne tabletki z logo  i oznaczeniem 422 (w przypadku Forcid 312) lub 424 (w przypadku Forcid 625).

### 4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Amoksycyлина z kwasem klawulanowym jest wskazana w leczeniu 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 625 (500 mg + 125 mg), stosowany u dorosłych i dzieci o masie ciała  $\geq 40$  kg według poniższych zaleceń, zapewnia całkowitą dawkę dobową 1500 mg amoksycyliny i 375 kwasu klawulanowego.

U dzieci o masie ciała  $< 40$  kg produkt Forcid 312 (250 mg + 62,5 mg), stosowany według poniższych zaleceń, zapewnia całkowitą dawkę dobową 2400 mg amoksycyliny i 600 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 dotyczącą długotrwałego leczenia).

#### Dorośli i dzieci o masie ciała $\geq 40$ kg

##### Zalecane dawki

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

#### Dzieci o masie ciała $< 40$ kg

##### Zalecane dawki

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

W leczeniu dzieci można stosować lek w postaci tabletek lub zawiesiny. Dzieciom w wieku poniżej 6 lat zaleca się podawanie zawiesiny.

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat dawek większych niż (40 mg + 10 mg)/kg mc./dobę produktów zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 4:1.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

#### Zaburzenia czynności nerek

Dawkę ustala się na podstawie maksymalnego zalecanego stężenia amoksycyliny.

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

#### Dorośli i dzieci o masie ciała $\geq 40$ kg

CrCl: 10-30 ml/min	Jedna dawka 500 mg + 125 mg dwa razy na dobę
CrCl $< 10$ ml/min	Jedna dawka 500 mg + 125 mg raz na dobę

Hemodializa	Jedna dawka 500 mg + 125 mg co 24 h oraz 500 mg + 125 mg podczas dializy, powtórzona 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. dwa razy na dobę (maksymalnie 500 mg + 125 mg dwa razy na dobę)
--------------------	--

CrCl <10 ml/min  
Jedna dawka (15 mg + 3,75 mg)/kg mc. raz na dobę (maksymalna dawka 500 mg + 125 mg)

Hemodializa	Jedna dawka (15 mg + 3,75 mg)/kg mc. raz na dobę. Przed hemodializą należy podać dodatkowo jedną dawkę (15 mg + 3,75 mg)/kg mc. W celu przywrócenia odpowiedniego stężenia leku w krwioobieg, 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**

Produkty lecznicze Forcid 312 i Forcid 625 podaje się doustnie.

Aby zminimalizować występowanie możliwej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego produkt 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 produktem 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 antybiotyk beta-laktamowy (np. cefalosporinę, karbapenem lub monobaktam) w wywiadzie.

Żółtaczka lub zaburzenia czynności wątroby spowodowane przez amoksycylinę lub kwas klawulanowy w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

Notowano występowanie ciężkich, sporadycznie zakończonych zgonem, reakcji uczuleniowych (w tym reakcję anafilaktoidalną 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 zamianę stosowanego połączenia amoksycyliny z kwasem klawulanowym na samą amoksycylinę, zgodnie z oficjalnymi wytycznymi.

Ta postać produktu Forcid 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. Produktu leczniczego Forcid 312 i Forcid 625 nie należy stosować w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* oporny 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 mogą wystąpić drgawki (patrz punkt 4.8).

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 ten 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).

Zdarzenia dotyczące 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 w niektórych mogą nie być widoczne przez kilka tygodni od zakończenia 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 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.

Zawartość kwasu klawulanowego w produkcie Forcid 312 i Forcid 625 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 należy uważnie dokonywać interpretacji pozytywnych wyników testu u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym i potwierdzić je innymi metodami diagnostycznymi.

Każda tabletką Forcid 312 zawiera 0,32 milimola (12,3 mg) potasu,  
Każda tabletką Forcid 625 zawiera 0,64 milimola (24,53 mg) potasu.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie należy wziąć pod uwagę dodatkową podaż ponad 1 milimola potasu na dobę.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami 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 opisano 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 produktu w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna zastosowanie za konieczne.

#### Karmienie piersią

Obie substancje przenikają do mleka ludzkiego (wpływ kwasu klawulanowego na niemowlę karmione piersią jest nieznany). W rezultacie możliwe jest wystąpienie biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych niemowlęcia, w związku z czym może zajść konieczność przerwania karmienia piersią. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można stosować podczas karmienia piersią jedynie po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku korzyści do ryzyka.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu 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 przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i według częstości występowania.

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano w następujący sposób:

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  $< 1/1\ 000$ );

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Kandydoza skóry i błon śluzowych	często
Nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii	częstość nieznana
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	
Przemijająca leukopenia (w tym neutropenia)	rzadko
Trombocytopenia	rzadko
Przemijająca agranulocytoza	częstość nieznana
Niedokrwistość hemolityczna	częstość nieznana
Wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy <sup>1</sup>	częstość nieznana
<u>Zaburzenia układu immunologicznego<sup>10</sup></u>	
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 <sup>2</sup>	częstość nieznana
Jałowe zapalenie opon mózgowych	częstość nieznana
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
Biegunka	bardzo często
Nudności <sup>3</sup>	często
Wymioty	często
Niestrawność	niezbyt często
Związane z antybiotykiem zapalenie jelita grubego <sup>4</sup>	częstość nieznana
Czarny język włochaty	częstość nieznana
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT <sup>5</sup>	niezbyt często
Zapalenie wątroby <sup>6</sup>	częstość nieznana
Żółtaczka zastoinowa <sup>6</sup>	częstość nieznana
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej<sup>7</sup></u>	
Wysypka skórna	niezbyt często
Świąd	niezbyt często
Pokrzywka	niezbyt często
Rumień wielopostaciowy	rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona	częstość nieznana
Martwica toksyczno-rozplywna naskórka	częstość nieznana
Pęcherzowe złuszczające zapalenie skóry	częstość nieznana

Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) <sup>9</sup>	częstość nieznana
Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	częstość nieznana
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	
Sródmiażdżowe zapalenie nerek	częstość nieznana
Krystaluria <sup>8</sup>	częstość nieznana
<sup>1</sup> Patrz punkt 4.4. <sup>2</sup> Patrz punkt 4.4. <sup>3</sup> 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. <sup>4</sup> W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4). <sup>5</sup> Umiarkowane zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT obserwowano u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi, ale znaczenie tych obserwacji nie jest znane. <sup>6</sup> Zdarzenia zauważono podczas stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4). <sup>7</sup> Leczenie należy przerwać w razie wystąpienia jakiegokolwiek skórnej reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). <sup>8</sup> Patrz punkt 4.9. <sup>9</sup> Patrz punkt 4.4. <sup>10</sup> 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

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto: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

Amoksycylina jest półsyntetyczną penicyliną (antybiotyk beta-laktamowy), która hamuje enzymy – jeden lub więcej (często zwane białkami wiążącymi penicylinę, z 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.

Amoksycylina 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 istotnego 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 produktu 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> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
Gronkowce koagulazoujemne <sup>2</sup>	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	$\leq 0,5$	1-2	$> 2$
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>1,4</sup>	-	-	$> 8$
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$

Wartości graniczne nie związane z gatunkiem <sup>1</sup>	≤2	4-8	>8
<sup>1</sup> Podane wartości dotyczą stężeń amoksycyliny. Na potrzeby badania wrażliwości stężenie kwasu klawulanowego ustalono na poziomie 2 mg/l. <sup>2</sup> Podane wartości dotyczą stężeń oksacyliny. <sup>3</sup> Wartości graniczne podane w tabeli opierają się na wartościach granicznych dla ampicyliny. <sup>4</sup> Wartości graniczne dla szczepów opornych R >8 mg/l wskazują, że wszystkie wyizolowane szczepy, w których występują mechanizmy oporności, są określane jako oporne. <sup>5</sup> 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. W razie konieczności, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że przydatność leku jest wątpliwa, przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń, należy zasięgnąć specjalistycznej opinii.

<b>Drobnoustroje</b>	<b>Drobnoustroje</b>
<b>Szczepy zwykle wrażliwe</b> <u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę) <sup>‡</sup> Gronkowce koagulazo-ujemne (wrażliwe na metycylinę) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> i inne paciorkowce beta-hemolizujące Grupa <i>Streptococcus viridans</i>  <u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>  <u>Bakterie beztlenowe</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.	<b>Szczepy z opornością naturalną</b> <u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp.  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Serratia</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>  <u>Inne drobnoustroje</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>Szczepy, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej</b> <u>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecium</i> <sup>§</sup>  <u>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>	

<sup>§</sup> Naturalna pośrednia wrażliwość i brak nabytego mechanizmu oporności.

<sup>£</sup> Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym.

<sup>1</sup> 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).

<sup>2</sup> 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 szybko i dobrze się wchłaniają po podaniu doustnym. Biodostępność amoksycyliny i kwasu klawulanowego po podaniu doustnym wynosi około 70%. Krzywe stężeń obu substancji w osoczu są podobne a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu ( $T_{max}$ ) wynosi około 1 godziny.

Poniżej przedstawiono wyniki badania farmakokinetycznego, w którym amoksycylinę z kwasem klawulanowym (tabletki 500 mg + 125 mg, trzy razy na dobę) podawano na czczo grupom zdrowych ochotników.

Średnie ( $\pm$ SD) parametry farmakokinetyczne					
Podawane substancje czynne	Dawka	$C_{max}$	$T_{max}^*$	$AUC_{(0-24\text{ h})}$	$T_{1/2}$
	(mg)	( $\mu\text{g/ml}$ )	(h)	( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	(h)
Amoksycylina					
AMX + CA 500 mg/125 mg	500	$7,19 \pm 2,26$	$1,5$ (1,0 – 2,5)	$53,5 \pm 8,87$	$1,15 \pm 0,20$
Kwas klawulanowy					
AMX + CA 500 mg/125 mg	125	$2,40 \pm 0,83$	$1,5$ (1,0 – 2,0)	$15,72 \pm 3,86$	$0,98 \pm 0,12$
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 produktu. Amoksycylinę, podobnie jak większość penicylin, można wykryć w mleku ludzkim. Można w nim wykryć również 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 w moczu 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 w moczu i kale oraz, jako dwutlenek węgla, z wydychanym powietrzem.

#### Eliminacja

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

U osób zdrowych średni okres półtrwania amoksycyliny z kwasem klawulanowym w fazie eliminacji wynosi około 1 godziny, a średni całkowity klirens około 25 l/h. Około 60 do 70% amoksycyliny i 40 do 65% kwasu klawulanowego wydalane są w postaci niezmienionej w moczu 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 wydalane są z moczem. Największa ilość kwasu klawulanowego wydalana jest 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 nie należy podawać produktu 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. 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 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

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczego działania amoksycyliny i kwasu klawulanowego lub innych składników produktu leczniczego.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon  
Stearynian magnezu  
Wanilina  
Aromat morelowy  
Sacharyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Laminowane blistry z folii aluminiowej (PA/Al/PVC/Al) w tekturowym pudełku.  
Forcid 312 - jedno opakowanie zawiera 20 tabletek.  
Forcid 625 - jedno opakowanie zawiera 14 tabletek lub 20 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.  
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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Forcid 312 – 9680  
Forcid 625 – 9681

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 grudnia 2002  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 listopada 2012.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

06.03.2019