

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Penlac, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 875 mg amoksycyliny (*Amoxicillinum*) w postaci amoksycyliny trójwodnej i 125 mg kwasu klawulanowego (*Acidum clavulanicum*) w postaci potasu klawulianianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Podłużne tabletki powlekane barwy białej do białawej o wymiarach 22 mm na 10 mm z linią podziału.

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

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Amoksycyлина z kwasem klawulanowym wskazana 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 leczniczego Penlac do stosowania w leczeniu poszczególnych zakażeń należy brać pod uwagę:

- przewidywane patogeny i ich prawdopodobną wrażliwość na produkty przeciwbakteryjne (patrz punkt 4.4);
- ciężkość i umiejscowienie zakażenia;

- wiek, masę ciała, czynność nerek pacjenta jak podano poniżej.

W razie konieczności należy rozważyć zastosowanie innych prezentacji amoksycyliny z kwasem klawulanowym (tj. takich, które zawierają większą dawkę amoksycyliny i (lub) zawierają amoksycylinę i kwas klawulanowy w innej proporcji) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ta postać produktu leczniczego Penlac, stosowana u dorosłych i dzieci  $\geq 40$  kg, według poniższych zaleceń zapewnia całkowitą dawkę dobową 1750 mg amoksycyliny i 250 mg kwasu klawulanowego, podając lek dwa razy na dobę oraz 2625 mg amoksycyliny i 375 mg kwasu klawulanowego, podając lek trzy razy na dobę. U dzieci  $< 40$  kg ta postać produktu leczniczego Penlac stosowana według poniższych zaleceń zapewnia maksymalną dawkę dobową 1000 do 2800 mg amoksycyliny i 143 do 400 mg kwasu klawulanowego. Jeśli stwierdzi się, że jest konieczne zastosowanie większej dobowej dawki amoksycyliny, zaleca się zastosowanie innej prezentacji amoksycyliny z kwasem klawulanowym, aby uniknąć niepotrzebnego podawania dużych dawek dobowych kwasu klawulanowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Czas prowadzonego leczenia powinien być określany na podstawie odpowiedzi pacjenta na leczenie. Niektóre zakażenia (np. zapalenie szpiku kostnego) wymagają dłuższego okresu 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 $\geq 40$ kg**

Zalecane dawki:

- standardowa dawka: (we wszystkich wskazaniach): jedna tabletka 875 mg + 125 mg podawana dwa razy na dobę;
- większa dawka – (szczególnie w zakażeniach takich, jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenia dróg moczowych): jedna tabletka 875 mg + 125 mg podawana trzy razy na dobę.

### **Dzieci o masie ciała $< 40$ kg**

Dzieci można leczyć amoksycyliną z kwasem klawulanowym w postaci tabletek, zawiesiny lub w saszetkach dla dzieci.

Zalecane dawki:

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

Nie stosować produktu leczniczego Penlac 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 dziecko o masie ciała od 25 kg do 40 kg po podaniu jednej tabletki 875 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)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5-22,5 (do 35)

Kwas klawulanowy [mg/kg masy ciała] w pojedynczej dawce (1 tabletką powlekaną)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8-3,2 (do 5)
---	-----	-----	-----	-----	-------------------

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym u dzieci w wieku poniżej 2 lat w dawkach większych niż (45 mg + 6,4 mg)/kg mc. na dobę, zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1.

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym w proporcji 7:1 u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy.

Nie jest możliwe przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania w tej populacji.

#### Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

#### Zaburzenie czynności nerek

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

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min, nie jest zalecane stosowanie postaci amoksycyliny z kwasem klawulanowym zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 7:1, ze względu na brak zaleceń dotyczących możliwości dostosowania dawki.

#### Zaburzenie czynności wątroby

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

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Penlac jest przeznaczony do podawania doustnego.

Podawać na początku posiłku, aby zminimalizować występowanie możliwej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego.

Leczenie można rozpocząć produktem do stosowania pozajelitowego zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego postaci i.v., a następnie kontynuować produktem 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 antybiotyk 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 lub cefalosporyny

lub inne antybiotyki beta-laktamowe (patrz punkty 4.3 i 4.8).

U pacjentów leczonych penicylinami notowano występowanie ciężkich, sporadycznie zakończonych zgonem, reakcji uczuleniowych (w tym reakcje anafilaktoidalne i ciężkie niepożądane reakcje skórne). Możliwość wystąpienia takich reakcji jest większa u osób, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny oraz u osób z chorobami atopowymi. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna należy przerwać leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym i wdrożyć alternatywny stosowny sposób leczenia.

Jeśli 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.

Zastosowanie tej postaci amoksycyliny z kwasem klawulanowym nie jest właściwe w przypadku wysokiego ryzyka, że zmniejszona wrażliwość lub oporność przypuszczalnego drobnoustroju 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 *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 amoksycyliny z kwasem klawulanowym i jest przeciwwskazane wszelkie dalsze podawanie amoksycyliny.

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

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

Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia jelita grubego, o nasileniu od łagodnego 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, 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 punkt 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 skojarzeniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym 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.

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

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Doustne leki przeciwzakrzepowe

Doustne leki przeciwzakrzepowe i antybiotyki z grupy penicylin były szeroko stosowane w leczeniu, bez doniesień o interakcjach. Jednakże w literaturze są opisane przypadki zwiększania się międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u leczonych acenokumarolem lub warfaryną pacjentów, u których zastosowano leczenie amoksycyliną. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie, należy ściśle kontrolować czas protrombinowy lub INR po rozpoczęciu lub zakończeniu stosowania amoksycyliny. Ponadto może być konieczna modyfikacja dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

##### Metotreksat

Penicyliny mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu powodując potencjalne zwiększenie toksyczności.

##### Probenecyd

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 niemowlę karmione piersią). W rezultacie, możliwe jest wystąpienie biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych niemowlęcia karmionego piersią, 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 obsługiwanie maszyn

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

#### 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi są biegunka, nudności i wymioty.

Działania niepożądane opisane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym do obrotu 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 ( $\geq 1/10$ );

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 danych).

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Kandydoza skóry i błon śluzowych	Często
Nadmierny wzrost niewrażliwych bakterii	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Przemijająca leukopenia (w tym neutropenia)	Rzadko
Małopłytkowość	Rzadko

Przemijająca agranulocytoza	Częstość nieznana
Niedokrwistość hemolityczna	Częstość nieznana
Wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy <sup>1</sup>	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia układu immunologicznego<sup>10</sup></b>	
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Anafilaksja	Częstość nieznana
Zespół choroby posurowiczej	Częstość nieznana
Alergiczne zapalenie naczyń	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Przemijająca nadmierna ruchliwość	Częstość nieznana
Drgawki <sup>2</sup>	Częstość nieznana
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo- rdzeniowych	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
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
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT <sup>5</sup>	Niezbyt często
Zapalenie wątroby <sup>6</sup>	Częstość nieznana
Żółtaczką zastoinową <sup>6</sup>	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej<sup>7</sup></b>	
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 złuszczone zapalenie skóry	Częstość nieznana
Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) <sup>9</sup>	Częstość nieznana
Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Śródmiąższowe zapalenie nerek	Częstość nieznana
Krystaluria <sup>8</sup>	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 stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym na początku posiłku.
- 4 W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4).
- 5 Umiarkowane zwiększenie AspAT i (lub) AlAT obserwowano u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi, ale znaczenie tych obserwacji nie jest znane.
- 6 Te 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 4.4.
- 10 Patrz punkty 4.3 i 4.4.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych będzie można zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

## **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: leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego, 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 odporne 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

Aktualne wartości graniczne MIC do oceny wrażliwości patogenów (na styczeń 2020) można znaleźć w poniższej tabeli.

Wartości graniczne MIC (wersja 10.0) EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

<b>Drobnoustrój</b>	<b>Wrażliwy</b>	<b>Oporny</b>
<i>Enterobacterales</i> <sup>1)</sup>	≤ 8 mg/l <sup>2)</sup>	> 8 mg/l <sup>2)</sup>
<i>Enterobacterales</i> (wyłącznie niepowikłane ZUM)	≤ 32 mg/l <sup>2)</sup>	> 32 mg/l <sup>2)</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i> and <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <sup>3)</sup>	≤ 2 mg/l <sup>3)</sup>	> 2 mg/l <sup>3)</sup>
Gronkowce koagulazo-ujemne (z wyjątkiem <i>Staphylococcus lugdunensis</i> i <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ) <sup>3)</sup>	≤ 0,25 mg/l <sup>3)</sup>	> 0,25 mg/l <sup>3)</sup>
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 4 mg/l <sup>2)</sup>	> 8 mg/l <sup>2)</sup>
<i>Streptococcus</i> spp. (grupy A, B, C, G) <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>	- <sup>4)</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (iv.) <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>	- <sup>5)</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (doustnie)	≤ 0,5 <sup>2)</sup>	> 1 <sup>2)</sup>
<i>Streptococcus</i> spp. grupa <i>viridans</i> <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>	- <sup>6)</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> (iv.)	≤ 2 mg/l <sup>2)</sup>	> 2 mg/l <sup>2)</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> (doustnie)	≤ 0,001 mg/l <sup>2)</sup>	> 2 mg/l <sup>2)</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l <sup>2)</sup>	> 1 mg/l <sup>2)</sup>
Gram-ujemne bakterie beztlenowe	≤ 4 mg/l <sup>2)</sup>	> 8 mg/l <sup>2)</sup>
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe (z wyjątkiem <i>Clostridioides difficile</i> )	≤ 4 mg/l <sup>2)</sup>	> 8 mg/l <sup>2)</sup>

Wartości graniczne nie związane z gatunkiem*	≤ 2 mg/l <sup>2)</sup>	> 8 mg/l <sup>2)</sup>
<p><sup>1)</sup> Wartości graniczne aminopenicyliny dla <i>Enterobacteriales</i> zostały opracowane dla podania dożylnego. Wartości graniczne dla podania doustnego są istotne jedynie w przypadku niepowikłanych zakażeń układu moczowego. Wartości graniczne dla innych zakażeń są w trakcie przeglądu.</p> <p><sup>2)</sup> Dla celów oznaczania lekowrażliwości ustalono stężenie kwasu klawulanowego na 2 mg/l.</p> <p><sup>3)</sup> Wartości graniczne dotyczą stężenia oksacyliny.</p> <p><sup>4)</sup> Wrażliwość paciorkowców grup A, B, C i G można przewidywać na podstawie oznaczenia wrażliwości na penicylinę benzylową.</p> <p><sup>5)</sup> Wrażliwość <i>Streptococcus pneumoniae</i> wnioskowana na podstawie oznaczenia wartości dla ampicyliny.</p> <p><sup>6)</sup> Dla izolatów wrażliwych na penicylinę benzylową, wrażliwość może być przewidywana na podstawie wyniku oznaczania wrażliwości na penicylinę benzylową lub ampicylinę. Dla izolatów opornych na penicylinę benzylową, wrażliwość przewidywana jest na podstawie wyniku oznaczenia wrażliwości na ampicylinę.</p> <p>* Głównie na podstawie farmakokinetyki w osoczu.</p>		

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.

<p><u>Szczepy zwykle wrażliwe</u></p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u>  <i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Gardnerella vaginalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę)<sup>f</sup>  <i>Gronkowce koagulazo-ujemne</i> (wrażliwe na metycylinę)  <i>Streptococcus agalactiae</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>1</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> i inne paciorkowce beta-hemolizujące  <i>Streptococcus spp. grupa viridans</i></p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u>  <i>Capnocytophaga spp.</i>  <i>Eikenella corrodens</i>  <i>Haemophilus influenzae</i><sup>2</sup>  <i>Moraxella catarrhalis</i>  <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Bakterie beztlenowe</u>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Prevotella spp.</i></p>
<p><u>Szczepy, w których może wystąpić problem oporności nabytej</u></p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u>  <i>Enterococcus faecium</i><sup>s</sup></p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Drobnoustroje z opornością naturalną</u></p>

### 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 odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym.

1 W leczeniu zakażeń *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 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 875 mg + 125 mg, dwa razy na dobę) była podawana na czczo grupom zdrowych ochotników.

Średnie ( $\pm$ SD) parametry farmakokinetyczne					
Podawane substancje czynne	Dawka (mg)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	$T_{max}$ * (h)	$AUC_{(0-24h)}$ ( $\mu$ g.h/ml)	$T_{1/2}$ (h)
<b>Amoksycylina</b>					
AMX + CA 875 mg + 125 mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
<b>Kwas klawulanowy</b>					
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 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. 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/h. 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 pojedynczej dawki 250 mg + 125 mg lub dawki 500 mg + 125 mg amoksycyliny z kwasem klawulanowym, 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 jest podobny u małych dzieci w wieku od 3 miesięcy do 2 lat i u dzieci starszych oraz u dorosłych. U bardzo małych dzieci (w tym u wcześniaków) w pierwszym tygodniu życia podawanie nie powinno być częstsze 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 niepożądanym 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 lub innych składników.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon, typ A  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

*Otoczka tabletki:*

Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Makrogol 6000

### **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. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

Blistry OPA/Aluminium/PVC-Aluminium zawierające 10, 12, 14, 20, 21 lub 24 tabletki powlekane.

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**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130  
Dolní Měcholupy  
102 37 Praga 10  
Republika Czeska

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 26112

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 listopada 2020

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

09/2021