

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1 NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

FORCID 156, 125 mg + 31,25 mg, tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

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 SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki zawiera jako substancje czynne 125 mg, 250 mg lub 500 mg amoksycyliny (*Amoxicillinum*) w postaci trójwodzianu amoksycyliny i odpowiednio 31,25 mg, 62,5 mg lub 125 mg kwasu klawulanowego (*Acidum clavulanicum*) w postaci klawulanianu potasu.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

### 3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki / Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Forcid to prawie białe podłużne tabletki z logo  i oznaczeniem „421”, „422”, „424” odpowiednio na tabletkach Forcid 156, Forcid 312, Forcid 625.

### 4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zakażeń wywołanych Gram-ujemnymi i Gram-dodatnimi bakteriami opornymi na działanie amoksycyliny w wyniku wytwarzania beta-laktamazy, wrażliwymi jednak na amoksycylinę i kwas klawulanowy zastosowane w skojarzeniu (patrz punkt 5.1).

Forcid jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń:

- zakażenia górnych dróg oddechowych (np. ostre zapalenie ucha środkowego; ostre zapalenie zatok)
- zakażenia dolnych dróg oddechowych, szczególnie ciężkie zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli; pozaszpitalne zapalenie płuc
- zakażenia nerek (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek) i dolnych dróg moczowo-płciowych (np. zapalenie pęcherza moczowego, z wyjątkiem zapalenia gruczołu krokowego)
- zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Forcid 156 zaleca się szczególnie do leczenia dzieci w wieku od 2 do 6 lat, a Forcid 312 zaleca się do leczenia dzieci w wieku od 7 do 12 lat.

Forcid 625 zaleca się do leczenia dzieci powyżej 12 lat i dorosłych.

Przepisując Forcid należy brać pod uwagę ogólnie dostępne informacje o występowaniu oporności. Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### **Czas trwania leczenia**

Zazwyczaj podawanie preparatu Forcid kontynuuje się w ciągu dalszych 3-4 dni po ustąpieniu objawów klinicznych. Leczenie powinno trwać przynajmniej 10 dni w przypadku infekcji wywołanych przez paciorkowce beta-hemolizujące, aby zapobiec późnym powikłaniom (np. gorączce reumatycznej, kłębuszkowemu zapaleniu nerek). Jednak nie należy stosować preparatu Forcid dłużej niż 14 dni bez kontroli czynności wątroby u pacjenta.

### **Dawkowanie**

#### **Dorośli i dzieci o masie ciała ponad 40 kg**

Zwykle podaje się tabletkę Forcid 625 mg 3 razy na dobę. Dawki należy przyjmować w równych odstępach czasu, najlepiej co 8 godzin.

W zakażeniach o łagodnym i umiarkowanym przebiegu zaleca się jedną tabletkę Forcid 625 mg 2 razy na dobę (co 12 godzin).

#### **Dzieci (2-12 lat)**

Dzieci o masie ciała 40 kg i powyżej powinny otrzymać dawkę zalecaną dla dorosłych.

W leczeniu lekkich i umiarkowanych zakażeń zwykle zalecaną dawką jest (20 mg + 5 mg)/kg m.c./dobę, w trzech podzielonych dawkach co 8 godzin.

W leczeniu ciężkich zakażeń dawka może być zwiększona do (40 mg + 10 mg)/kg m.c./dobę, w trzech podzielonych dawkach co 8 godzin.

Dzieciom w wieku od 2 do 6 lat (o masie ciała od 10 do 18 kg) podaje się 1 tabletkę Forcid 156 trzy razy na dobę.

Dzieciom w wieku od 7 do 12 lat (o masie ciała od 18 do 40 kg) podaje się 1 tabletkę Forcid 312 trzy razy na dobę.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Dawkowanie jest takie samo jak dla dorosłych.

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

W przypadku niewydolności nerek opóźnione jest wydalanie kwasu klawulanowego i amoksycyliny. Zależnie od nasilenia niewydolności, dawka dobową preparatu Forcid (wyrażoną jako amoksycylina) nie powinna przekroczyć wartości podanych w tabeli poniżej.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci oparto na założeniach teoretycznych i danych farmakokinetycznych.

Przesączanie kłębuszkowe	Dorośli	Dzieci
10-30 ml/min	500 mg dwa razy na dobę	15 mg/kg mc. dwa razy na dobę
< 10 ml/min	500 mg raz na dobę	15 mg/kg mc. raz na dobę
Hemodializa	500 mg na dobę i 500 mg podczas i po zakończeniu dializy	15 mg/kg mc. na dobę i 15 mg/kg mc. podczas i po zakończeniu dializy

### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy stosować ostrożnie u chorych z niewydolnością wątroby. Czynność wątroby należy regularnie monitorować. Dotychczasowe dane nie są wystarczające do ustalenia dokładniejszych zaleceń co do dawkowania.

#### Sposób podawania

Aby zapobiec wystąpieniu dolegliwości żołądkowo-jelitowych, zaleca się przyjmowanie preparatu Forcid na początku posiłku. Tabletkę Forcid można połknąć w całości popijając szklanką wody lub rozpuścić w ½ filiżanki wody (przynajmniej 30 ml) i – po zamieszaniu – wypić.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na amoksycylinę, kwas klawulanowy lub jakikolwiek składnik pomocniczy preparatu.
- Nadwrażliwość na jakikolwiek antybiotyk β-laktamowy, taki jak penicyliny lub cefalosporyny.
- Żółtaczka lub zaburzenia czynności wątroby po przyjęciu amoksycyliny i kwasu klawulanowego w wywiadzie.
- U pacjentów z mononukleozą zakaźną lub białaczką limfatyczną istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia osutki. Nie należy stosować u nich amoksycyliny z kwasem klawulanowym w leczeniu współistniejących zakażeń bakteryjnych.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U chorych leczonych penicylinami pojawiały się przypadki ciężkiej reakcji nadwrażliwości (anafilaktycznej), czasami nawet kończącej się zgonem. Występowały one częściej u chorych z nadwrażliwością na penicyliny w wywiadzie. W przypadku takiej reakcji natychmiast należy przerwać podawanie preparatu Forcid i zastosować inne odpowiednie leczenie. Konieczne może być leczenie objawów reakcji anafilaktycznej, np. natychmiastowe podanie adrenaliny, dożylnie podanie steroidów i leczenie niewydolności oddechowej.

Forcid należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi reakcjami alergicznymi lub astmą w wywiadzie, ponieważ prawdopodobieństwo wystąpienia u nich reakcji uczuleniowej jest większe.

Może występować krzyżowa nadwrażliwość i krzyżowa oporność pomiędzy penicylinami i cefalosporynami.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego, istnieje możliwość dodatkowego zakażenia innymi drobnoustrojami, zwłaszcza u chorych z przewlekłymi schorzeniami i (lub) zaburzeniem czynności układu odpornościowego. Obserwowano drożdżakowe zakażenia skóry i błon śluzowych. W przypadku stwierdzenia dodatkowego zakażenia należy przerwać podawanie leku i (lub) zastosować odpowiednie leczenie.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, przebiegającymi z wymiotami i (lub) biegunką nie powinni być leczeni preparatem Forcid, ponieważ wchłanianie leku może być zaburzone. Biegunka może zmniejszyć wchłanianie innych leków i mieć negatywny wpływ na ich działanie.

W przypadku wystąpienia ciężkiej i uporczywej biegunki należy rozważyć możliwość rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. Należy odstawić preparat i - w razie potwierdzenia takiego rozpoznania – zastosować odpowiednie leczenie. Podobnie należy postąpić w przypadku wystąpienia krwotocznego zapalenia jelita grubego. Przeciwwskazane jest podawanie środków hamujących perystaltykę.

Pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby należy ostrożnie podawać preparaty zawierające amoksycylinę z kwasem klawulanowym. Ma to szczególne znaczenie u osób w podeszłym wieku i niemowląt, u których czynność wątroby może być słabsza. Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów w podeszłym wieku (60 lat i starszych). W przypadku długotrwałego stosowania leku należy regularnie kontrolować parametry czynności wątroby podczas leczenia i przez kilka tygodni po jego zakończeniu. W przypadku pogorszenia tych parametrów podczas leczenia należy rozważyć przerwanie podawania preparatu.

U chorych z niewydolnością nerek należy zmodyfikować dawkowanie, w zależności od stopnia nasilenia niewydolności. Jest to konieczne u pacjentów z przesączaniem kłębuszkowym  $\leq 30$  ml/min.

U pacjentów ze zmniejszoną diurezą rzadko dochodzi do krystalurii, głównie podczas podawania leku pozajelitowo. W przypadku zastosowania dużych dawek amoksycyliny należy zwracać uwagę na odpowiednie nawodnienie i diurezę, aby zapobiec krystalurii.

W przypadku długotrwałego leczenia należy regularnie przeprowadzać kontrolę czynności nerek i wątroby oraz badania obrazu krwi.

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy ostrożnie stosować u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe, ponieważ rzadko obserwowano wydłużenie czasu protrombinowego.

Duże stężenie amoksycyliny w moczu może być przyczyną wytrącania się amoksycyliny w cewniku moczowym; dlatego też należy regularnie kontrolować cewnik.

Wymuszona diureza prowadzi do zwiększonego wydalania amoksycyliny, powodując zmniejszenie jej stężenia w surowicy.

Leczenie preparatem zawierającym amoksycylinę z kwasem klawulanowym w czasie ciąży może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia noworodkowego martwiczego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy (patrz punkt 4.6).

W przypadku wystąpienia drgawek należy przerwać leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym.

Jedna tabletką Forcid 156 zawiera 0,16 milimola (6,13 mg) potasu.

Jedna tabletki Forcid 312 zawiera 0,32 milimola (12,3 mg) potasu.

Jedna tabletki Forcid 625 zawiera 0,64 milimola (24,53 mg) potasu.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i pacjentów będących na diecie z ograniczeniem zawartości potasu należy wziąć pod uwagę dodatkową podaż ponad 1 milimola potasu na dobę.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

##### ***Inne antybiotyki i chemioterapeutyki***

Amoksycylina i kwas klawulanowy nie powinny być łączone z chemioterapeutykami lub antybiotykami o działaniu bakteriostatycznym (takimi jak tetracykliny, makrolidy, sulfonamidy czy chloramfenikol), gdyż w badaniach *in vitro* obserwowano działanie antagonistyczne.

##### ***Disulfiram***

Amoksycyliny z kwasem klawulanowym nie należy stosować jednocześnie z disulfiramem.

##### ***Probenecyd, fenylbutazon, oksyfenylbutazon:***

Łączne podawanie z probenecydem, fenylbutazonem lub oksyfenbutazonem (oraz, w mniejszym stopniu, kwasem acetylosalicylowym, indometacyną i sulfinpirazonem) hamuje wydzielenie nerkowe amoksycyliny, co prowadzi do wzrostu stężenia amoksycyliny i wydłużenia jej obecności w surowicy i żółci.

Nie zmienia to jednak wydalania kwasu klawulanowego.

##### ***Allopuryinol***

Łączne podawanie z allopurynolem w trakcie leczenia amoksycyliną z kwasem klawulanowym może powodować wystąpienie alergicznych reakcji skórnych (wysypka).

##### ***Sulfasalazyna***

Aminopenicylina może powodować zmniejszenie stężenia sulfasalazyny w osoczu.

##### ***Metotreksat***

Stwierdzono interakcję pomiędzy amoksycyliną i metotreksatem, prowadzącą do zwiększenia toksyczności metotreksatu. U pacjentów stosujących jednocześnie amoksycylinę należy kontrolować poziom metotreksatu w surowicy. Amoksycylina zmniejsza nerkowy klirens metotreksatu prawdopodobnie poprzez działanie kompetycyjne w obrębie wspólnego systemu wydzielenia kanalikowego.

##### ***Digoksyna***

Jednoczesne stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym i digoksyny może powodować zwiększone wchłanianie digoksyny.

##### ***Leki przeciwzakrzepowe***

Jednoczesne stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym i leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryn zwiększa ryzyko wystąpienia krwawień (patrz punkt 4.4).

##### ***Hormonalne środki antykoncepcyjne***

W rzadkich przypadkach, amoksycylina może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Należy stosować dodatkowe niehormonalne środki

### ***Wpływ na wyniki diagnostycznych badań laboratoryjnych***

Testy wykrywające cukier w moczu przy użyciu metod nieenzymatycznych mogą dać wyniki fałszywie dodatnie. Podobna sytuacja może dotyczyć testów wykrywających urobilinogen w moczu.

U kobiet ciężarnych, leczonych ampicyliną, obserwowano przejściowe zwiększenie stężenia estriolu i jego pochodnych w moczu. Efekt ten jest możliwy przy stosowaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym.

Wynik testu Platelia<sup>®</sup> Aspergillus EIA (Bio-Rad Laboratories) może być fałszywie dodatni podczas jednoczesnego leczenia antybiotykami  $\beta$ -laktamowymi. Dlatego wyniki tego testu należy interpretować ostrożnie u pacjentów otrzymujących  $\beta$ -laktamy.

## **4.6 Cięża lub laktacja**

Nie obserwowano żadnych niepożądanych działań na płód ani na noworodka w przypadkach stosowania amoksycyliny i kwasu klawulanowego u ciężarnych.

Jednak w pojedynczym badaniu klinicznym u kobiet z przedwczesnym pęknięciem owodni stwierdzono, że w przypadkach profilaktycznego stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia noworodkowego martwiczego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy.

Na wszelki wypadek Forcid należy stosować u kobiet ciężarnych jedynie po uprzedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka, dokonanej przez lekarza prowadzącego. Należy unikać stosowania preparatu Forcid w pierwszym trymestrze ciąży.

Obydwie substancje przenikają do zarodka i płodu przez łożysko i są wydzielane z mlekiem matki (nie ma danych na temat wpływu kwasu klawulanowego na dziecko karmione piersią). Dlatego u dziecka karmionego piersią mogą wystąpić biegunka i zakażenie grzybicze błon śluzowych, co może być powodem przerwania karmienia piersią. Należy też brać pod uwagę możliwość uczulenia.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu**

Amoksycylina z kwasem klawulanowym ma nieznaczny lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu.

Przyjmowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym może mieć niekiedy związek z występowaniem działań niepożądanych, takich jak dezorientacja, rzadziej - zawroty głowy i jeszcze rzadziej - drgawki, które mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu i (lub) wpływać na bezpieczeństwo pracy (patrz punkt 4.8).

## **4.8 Działania niepożądane**

### **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

*Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )*

Przedłużone i powtarzające się leczenie preparatem Forcid może być przyczyną nadkażeń i kolonizacji opornymi drobnoustrojami, w tym także drożdżakami.

*Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )*

Jałowe zapalenie opon mózgowych.

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )*

Trombocytoza, niedokrwistość hemolityczna.

*Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )*

Obserwowano zmiany liczby elementów morfotycznych krwi: leukopenię, granulocytopenię, trombocytopenię, pancytopenię, niedokrwistość lub zahamowanie czynności szpiku, a także wydłużenie czasu krwawienia i czasu protrombinowego. Powyższe objawy ustępują po zaprzestaniu leczenia.

#### Zaburzenia układu immunologicznego

*Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )*

Rzadko stwierdzano wstrząs anafilaktyczny.

Obserwowano ciężkie reakcje alergiczne, będące wynikiem reakcji nadwrażliwości na 6-aminopenicyliny, takie jak np. gorączka polekowa, eozynofilia, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quincke'go), obrzęk krtani, choroba posurowicza, niedokrwistość hemolityczna, alergiczne zapalenie naczyń krwionośnych lub śródmiąższowe zapalenie nerek.

W przypadku chorych, u których uprzednio doszło do zakażenia dermatofitami, ze względu na podobieństwo antygenowe penicylin i dermatofitów, może dojść do wystąpienia reakcji nadwrażliwości już po pierwszej dawce penicyliny.

#### Zaburzenia układu nerwowego

*Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )*

Zawroty głowy, bóle głowy, drgawki (w przypadku zaburzenia czynności nerek lub dużych dawek leku).

*Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )*

Nadpobudliwość, lęk, bezsenność, dezorientacja, agresja i drgawki.

#### Zaburzenia naczyń

*Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )*

Zapalenie naczyń.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

*Często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

U pacjentów przyjmujących Forcid obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak bóle żołądka, nudności (częściej po zastosowaniu dużych dawek), wymioty, wzdęcia, luźne stolce lub biegunka. Zwykle są one przemijające i o niewielkim nasileniu, często ustępują w trakcie lub wkrótce po zakończeniu leczenia. Tolerancję preparatu Forcid można poprawić, przyjmując preparat w trakcie posiłku.

Mogą także wystąpić: suchość w ustach i zaburzenia smaku.

W przypadku ciężkiej, uporczywej biegunki należy rozważyć rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, które może wystąpić w trakcie leczenia lub w czasie pierwszych kilku tygodni po leczeniu (w większości przypadków wywołane przez *Clostridium difficile*).

*Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )*

Objawy dyspeptyczne.

*Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )*

Kandydoza jelit, krwotoczne zapalenie jelita grubego i powierzchowne odbarwienia zębów.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

Umiarkowane zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

*Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )*

Rzadko obserwowano zapalenie wątroby, przemijającą żółtaczkę wątrobową i cholestazyczną. Objawy przedmiotowe i podmiotowe zaburzeń czynności wątroby mogą wystąpić podczas leczenia lub wkrótce zakończeniu przyjmowania preparatu Forcid, w niektórych przypadkach mogą jednak rozwinąć się dopiero po kilku tygodniach po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4.). Ryzyko zaburzeń czynności wątroby jest większe, jeśli lek stosuje się dłużej niż 14 dni. Zwykle są one przemijające.

Wyjątkowo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) donoszono o przypadkach zgonów, jednak prawie zawsze dotyczyły one chorych ze współistniejącymi innymi ciężkimi schorzeniami lub stosujących jednocześnie inne leki.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

Możliwe są skórne reakcje uczuleniowe, w postaci wysypki i świądu. Typowa wysypka odropodobna pojawia się po kilku (5-11) dniach po rozpoczęciu leczenia.

Natychmiastowa reakcja uczuleniowa o typie pokrzywki wskazuje najprawdopodobniej na uczulenie na penicyliny, w takim przypadku leczenie należy przerwać i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne. Należy zasięgnąć porady lekarskiej co do stosowania antybiotyków beta-laktamowych w przyszłości.

Przypadki wysypki są częstsze u pacjentów z mononukleozą i białaczką limfatyczną.

Może także pojawić się wysypka, zwłaszcza w obrębie jamy ustnej.

*Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )*

Pęcherzowe reakcje skórne (np. wielopostaciowy rumień wysiękowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka).

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )*

Mogą występować: świąd pochwy, bolesność i upławy.

*Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )*

Śródmiąższowe zapalenie nerek.

*Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )*

Krystaluria.

## **4.9 Przedawkowanie**

### **Objawy przedawkowania**

Objawy przedawkowania w większości są takie, jak działania niepożądane (patrz punkt „Działania niepożądane”).

Przedawkowanie może spowodować objawy żołądkowo-jelitowe, jak nudności, wymioty lub biegunka z zaburzeniami równowagi wodno-elektrolitowej. Mogą również wystąpić drgawki. Możliwe są zaburzenia świadomości, drżenia mięśniowe, skurcze miokloniczne, śpiączka, reakcje hemolityczne, krystaluria, niewydolność nerek, kwasica. W wyjątkowych wypadkach w ciągu 20 do 40 minut może dojść do wstrząsu.

### **Leczenie przedawkowania**

Nie ma specjalnego antidotum w przypadku przedawkowania.

Leczenie jest objawowe ze szczególnym uwzględnieniem zachowania równowagi wodno-elektrolitowej. Podanie węgla aktywowanego i (lub) wykonanie płukania żołądka jest skuteczne jedynie w przypadku przyjęcia bardzo dużych dawek leku ( $> 250$  mg/kg mc.)

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek amoksyliny z kwasem klawulanowym można usunąć z organizmu stosując hemodializę.

## **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

#### **Klasyfikacja ATC:**

Grupa farmakoterapeutyczna: Beta-laktamowe leki przeciwbakteryjne; połączenie penicylin z inhibitorami beta-laktamazy, kod ATC: J01CR02

### Mechanizm działania

Amoksycylina jest półsyntetyczną penicyliną aminobenzylową o działaniu bakteriobójczym, należąca do antybiotyków o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego. Wiążąc się z transpeptydazą, hamuje powstawanie połączeń pomiędzy strukturami ściany komórkowej. Prowadzi to do uszkodzenia ściany komórkowej, a następnie lizy i śmierci komórki bakteryjnej. Kwas klawulanowy hamuje działanie beta-laktamazy i dzięki temu poszerza zakres działania amoksycyliny również o drobnoustroje odporne na działanie innych antybiotyków beta-laktamowych.

Kwas klawulanowy jest naturalnym produktem *Streptomyces clavuligerus*, zbudowanym podobnie jak rdzeń penicylin. Ma on *per se* słabe działanie przeciwbakteryjne. Kwas klawulanowy jest związkiem beta-laktamowym, o budowie zbliżonej do amoksycyliny i innych penicylin, ma wiązanie amidowe w grupie beta-laktamowej, typowej dla związku macierzystego.

Główną cechą kwasu klawulanowego jest hamowanie aktywności enzymu i, co za tym idzie, zapobieganie rozkładowi amoksycyliny przez większość beta-laktamaz wytwarzanych przez gronkowce i beta-laktamazy kodowane w plazmidach, wytwarzane przez bakterie Gram - ujemne.

### Minimalne stężenia hamujące

Poniżej podano minimalne stężenia hamujące (MIC, zgodnie z NCCLS) amoksycyliny z kwasem klawulanowym dla wielu ważnych patogenów klasyfikowanych j jako „wrażliwe”, „średnio wrażliwe” i „oporne”.

	Wrażliwe	Średnio wrażliwe	Oporne
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8/4 µg/ml	16/8 µg/ml	≥ 32/16 µg/ml
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 4/2 µg/ml		≥ 8/4 µg/ml
<i>Haemophilus spp.</i>	≤ 4/2 µg/ml		≥ 8/4 µg/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2/1 µg/ml	4/2 µg/ml	≥ 8/4 µg/ml

Nabyta oporność bakterii na antybiotyki może różnić się w zależności od regionu oraz czasu dla odpowiednich gatunków. Zaleca się zasięgnięcie informacji o lokalnej antybiotykooporności, szczególnie przy leczeniu ciężkich zakażeń. Należy zasięgnąć opinii eksperta w przypadku, gdy lokalnie obserwowana nabyta oporność powoduje, iż przydatność antybiotyku w leczeniu co najmniej kilku typów zakażeń jest wątpliwa.

Drobnoustroje zaklasyfikowane jako średnio wrażliwe lub odporne na podstawie ogólnie przyjętych wartości MIC (patrz powyższa tabela) lub ogólnych informacji, mogą być wrażliwe na działanie danego antybiotyku w praktyce klinicznej, zależnie od miejsca zakażenia. Dane z tabeli poniżej powinny być tylko orientacyjną wskazówką prawdopodobieństwa, czy dany drobnoustrój może być wrażliwy na działanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym.

**Wrażliwość drobnoustrojów na działanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym**

Drobnoustroje	Oporność w UE
<u>Gatunki powszechnie wrażliwe</u>	
<b><u>Tlenowe Gram-dodatnie</u></b>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	< 1 %
<i>Staphylococcus aureus</i> (metrycylino-wrażliwy)*	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (metrycylino-wrażliwy)	
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	
<b><u>Tlenowe Gram-ujemne</u></b>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	< 1 % 0% 2,7 – 3,6 %
<i>Moraxella catarrhalis</i> *	
<i>Proteus mirabilis</i>	
<b><u>Beztlenowe</u></b>	
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<u>Gatunki, których nabyta odporność może stanowić problem</u>	
<b><u>Tlenowe Gram-dodatnie</u></b>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *▲	
<b><u>Tlenowe Gram-ujemne</u></b>	
<i>Escherichia coli</i> *	0 – 16,7 % 0 – 9,1 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *	
<i>Proteus vulgaris</i>	
<u>Gatunki naturalnie odporne</u>	
<b><u>Tlenowe Gram-dodatnie</u></b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (metrycylinooporny)	do 79%
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (metrycylinooporny)	
<b><u>Tlenowe Gram-ujemne</u></b>	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	82 % 94,3 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<b><u>Inne</u></b>	
<i>Chlamydia spp.</i>	
<i>Chlamydophila spp.</i>	
<i>Mycoplasma spp.</i>	
<i>Rickettsia spp.</i>	

\* działanie zostało dostatecznie udowodnione w badaniach klinicznych

▲ obserwowano wysoki stopień oporności w jednym lub więcej krajach UE

## Oporność

Oporność na amoksycylinę pojawia się wskutek wytwarzania  $\beta$ -laktamaz i (lub) modyfikacji białek wiążących penicylinę (PBSs).

Oporność krzyżowa może występować szczególnie w stosunku do innych antybiotyków beta-laktamowych i makrolidów, i zależy od mechanizmu oporności danego drobnoustroju.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### *Amoksycylina:*

Całkowita biodostępność amoksycyliny zależy od dawki i waha się, w przybliżeniu, od 72 do 94%. W zakresie dawek od 250 mg do 750 mg biodostępność (na podstawie pola pod krzywą zmiany stężenia w czasie - AUC i (lub) pomiaru ilości amoksycyliny wydalanej z moczem) jest liniowo proporcjonalna do dawki. Przy większych dawkach stopień wchłaniania ulega zmniejszeniu. Pokarm nie wpływa na wchłanianie. Maksymalne stężenie amoksycyliny w osoczu jest osiągane po 1 do 2 godzin po podaniu amoksycyliny. Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg amoksycyliny z 125 mg kwasu klawulanowego średnie najmniejsze (*ang. trough*) stężenie amoksycyliny (po 8 godzinach) wynosiło 0,3 mg/l. Objętość dystrybucji waha się od około 0,3 do 0,4 l/kg, a wiązanie z białkami surowicy wynosi około 17-20%. Amoksycylina przenika przez łożysko i niewielka jej ilość jest wydzielana do mleka matki.

Amoksycylina jest w większości wydalana przez nerki ( $52 \pm 15\%$  dawki w postaci niezmięnionej w ciągu 7 godzin), a niewielka jej ilość jest wydalana w żółci. Całkowity klirens waha się pomiędzy 250 a 370 ml/min. Okres półtrwania w surowicy u osób z prawidłową funkcją nerek wynosi około 1 godziny (0,9 – 1,2 godziny), u pacjentów u których klirens kreatyniny waha się pomiędzy 10 a 30 ml/min czas ten wynosi 6 godzin, a w przypadku bezmoczności – od 10 do 15 godzin. Substancję można usunąć z krążenia za pomocą hemodializy.

### *Kwas klawulanowy:*

Całkowita biodostępność kwasu klawulanowego, wynosząca około 60%, wykazuje znaczną zmienność osobniczą. Pokarm nie wpływa na wchłanianie. Maksymalne stężenie kwasu klawulanowego w osoczu obserwuje się po 1 do 2 godzin. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 500 mg amoksycyliny z 125 mg kwasu klawulanowego średnie najmniejsze (*ang. trough*) stężenie kwasu klawulanowego (po 8 godzinach) wynosiło 0,08 mg/l. Objętość dystrybucji wynosi 0,2 l/kg, a wiązanie z białkami surowicy około 22%. Kwas klawulanowy przenika przez łożysko. Dotychczas nie są dostępne dane na temat wydzielania do mleka matki.

Substancja jest częściowo metabolizowana (około 50-70%) i około 40% jest wydalane przez nerki (18-38% dawki w postaci niezmienionej). Całkowity klirens wynosi około 260 ml/min. Okres półtrwania w surowicy u osób z prawidłową funkcją nerek wynosi około 1 godziny, u pacjentów u których klirens kreatyniny waha się pomiędzy 20 a 70 ml/min czas ten wynosi 2,6 godziny, a w przypadku bezmoczności – od 3 do 4 godzin. Substancję można usunąć z krążenia za pomocą hemodializy.

Dotychczas nie obserwowano istotnych farmakologicznie interakcji pomiędzy kwasem klawulanowym a amoksylicyną.

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

Dane przedkliniczne oparte na konwencjonalnych badaniach farmakologicznych bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, działania mutagennego i rakotwórczego, toksycznego wpływu na reprodukcję, wskazują na brak szczególnego ryzyka dla ludzi.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna,  
krospowidon,  
stearynian magnezu,  
wanilina,  
aromat morelowy,  
sacharyna.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie ma.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

Forcid 156 - dwustronne aluminiowe blistry (PA/Al/PVC/Al) po 4 tabletki w blisterze, jedno opakowanie zawiera 20 tabletek.

Forcid 312 - dwustronne aluminiowe blistry (PA/Al/PVC/Al) po 4 tabletki w blistrze, jedno opakowanie zawiera 20 tabletek.

Forcid 625 - dwustronne aluminiowe blistry (PA/Al/PVC/Al) po 4 tabletki w blistrze, jedno opakowanie zawiera 20 tabletek.

Forcid 625 - dwustronne aluminiowe blistry (PA/Al/PVC/Al) po 7 tabletek w blistrze, jedno opakowanie zawiera 14 tabletek.

#### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Brak szczególnych wymagań.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Astellas Pharma Sp. z o.o.  
ul. Poleczki 21  
02-822 Warszawa

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

Forcid 156 – 9679  
Forcid 312 - 9680  
Forcid 625 – 9681

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

10 grudnia 2002 r.

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

2008 -06- 2 5