

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi, 2000 mg + 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 2000 mg amoksycyliny (*Amoxicillinum*) w postaci amoksycyliny sodowej oraz 200 mg kwasu klawulanowego (*Acidum clavulanicum*) w postaci potasu klawulanianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.  
Fiolka zawierająca proszek barwy białej do białawej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u pacjentów dorosłych i dzieci (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

- ciężkie zakażenia ucha, nosa i gardła (takie jak zapalenie wyrostka sutkowatego, zakażenia okołomigdałkowe, zapalenie nagłośni i zapalenie zatok z ciężkimi ogólnymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi);
- 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;
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej;
- zakażenia narządów płciowych u kobiet.

Zapobieganie zakażeniom związanym z dużymi zabiegami chirurgicznymi u pacjentów dorosłych, które dotyczą:

- przewodu pokarmowego;
- jamy miednicy;
- głowy i szyi;
- chirurgii dróg żółciowych.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Określając dawkę produktu leczniczego Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi do stosowania w leczeniu poszczególnych zakażeń należy uwzględnić:

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

W razie konieczności należy rozważyć zastosowanie innych postaci lub mocy produktu leczniczego Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi, tj. takich, które zawierają większą dawkę amoksycyliny i(lub) zawierają amoksycylinę i kwas klawulanowy w innej proporcji (patrz punkt 5.1).

Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi, 2000 mg + 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji podawany według poniższych zaleceń zapewnia całkowitą dawkę dobową do 6000 mg amoksycyliny i 600 mg kwasu klawulanowego. W razie stwierdzenia, że konieczne jest zastosowanie większej dobowej dawki amoksycyliny, nie należy podawać większych dawek produktu leczniczego Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi. Pozwoli to uniknąć niepotrzebnego podawania dużych dawek dobowych kwasu klawulanowego.

Czas trwania leczenia powinien być określany na podstawie reakcji pacjenta na leczenie. Niektóre zakażenia (np. zapalenie kości i szpiku) wymagają dłuższego leczenia. Nie należy przedłużać leczenia ponad 14 dni bez powtórnej kontroli stanu zdrowia pacjenta (patrz punkt 4.4 odnośnie przedłużonego leczenia).

Należy uwzględnić lokalne wytyczne dotyczące właściwej częstości dawkowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym.

#### Pacjenci dorośli i dzieci o masie ciała $\geq 40$ kg

Zalecane dawki w leczeniu zakażeń wymienionych w punkcie 4.1:

- 1000 mg + 100 mg, podawana co 8–12 godzin lub
- 2000 mg + 200 mg, podawana co 12 godzin.

W bardzo ciężkich zakażeniach dawka może być zwiększona maksymalnie do 2000 mg + 200 mg, podawana co 8 godzin.

Zapobieganie zakażeniom związanym z zabiegami chirurgicznymi	<p>W zabiegach trwających krócej niż 1 godzinę zalecana dawka produktu leczniczego Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi wynosi 1000 mg + 100 mg do 2000 mg + 200 mg, podawana w czasie wprowadzania do znieczulenia.</p> <p>W zabiegach trwających dłużej niż 1 godzinę zalecana dawka produktu leczniczego Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi wynosi 1000 mg + 100 mg do 2000 mg + 200 mg, podawana w czasie wprowadzania do znieczulenia, a następnie do 3 dawek po 1000 mg + 100 mg w ciągu 24 godzin.</p> <p>Jeśli w związku z operacją stwierdzi się oczywiste, kliniczne objawy zakażenia, należy wdrożyć zwykłe leczenie dożylnie lub doustne w okresie pooperacyjnym.</p>
--	---

#### Dzieci o masie ciała $< 40$ kg

Zalecane dawki:

- *dzieci w wieku 3 miesięcy i starsze: (50 mg + 5 mg)/kg mc. co 8 godzin.*
- *dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy lub o masie ciała mniejszej niż 4 kg: (50 mg + 5 mg)/kg mc. co 12 godzin.*

### Pacjenci w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

### Zaburzenia czynności nerek

Dawkowanie ustala się na podstawie maksymalnego zalecanego stężenia amoksycyliny. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny ( $C_{Cr}$ ) większym niż 30 ml/min.

Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi, 2000 mg + 200 mg u pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min. powinien być stosowany wyłącznie w zapobieganiu zakażeniom związanym z zabiegami chirurgicznymi, kiedy należy go podać w pojedynczej infuzji.

### Zaburzenia czynności wątroby

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

### Sposób podawania

Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 30 do 40 minut.

U dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi należy podawać wyłącznie w postaci infuzji.

Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi nie jest przeznaczony do podawania domięśniowego.

Leczenie produktem leczniczym Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi można rozpocząć roztworem do stosowania dożylnego i kontynuować odpowiednią postacią doustną, uznaną za właściwą dla indywidualnego pacjenta.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek z penicylin.

Wystąpienie w przeszłości ciężkiej natychmiastowej reakcji nadwrażliwości (tj. anafilaksji) na inny lek beta-laktamowy (np. cefalosporynę, karbapenem lub monobaktam).

Wystąpienie w przeszłości żółtaczk lub zaburzeń czynności wątroby spowodowanych przez amoksycylinę z kwasem klawulanowym (patrz punkt 4.8).

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

Przed rozpoczęciem leczenia amoksycyliną z kwasem klawulanowym należy zebrać dokładny wywiad dotyczący uprzednio występujących reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne leki 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 pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny oraz u pacjentów z chorobami atopowymi. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy przerwać leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym i wdrożyć alternatywny sposób leczenia.

Jeśli ustalono, że zakażenie zostało wywołane przez drobnoustroje wrażliwe na amoksycylinę, należy rozważyć zmianę stosowanego połączenia amoksycyliny z kwasem klawulanowym na samą amoksycylinę, zgodnie z oficjalnymi wytycznymi.

Zastosowanie tej postaci produktu leczniczego Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi może nie być właściwe, jeśli istnieje duże ryzyko, że oporność przypuszczalnego drobnoustroju na leki beta-laktamowe nie jest wywołana przez beta-laktamazy wrażliwe na hamujące działanie kwasu klawulanowego.

W zalecanych dawkach do 1000 mg + 100 mg, podawanych co 8 godzin, zastosowanie tej postaci produktu leczniczego może nie być właściwe w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* opornych na penicylinę. Wymagane jest zastosowanie dawki co najmniej 2000 mg + 200 mg podawanej co 12 godzin w celu pokrycia tego drobnoustroju.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki produktu leczniczego mogą wystąpić drgawki (patrz punkt 4.8).

Należy unikać stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym, jeśli u pacjenta podejrzewa się mononukleozę zakaźną, ponieważ stwierdzono związek pomiędzy występowaniem wysypki odropodobnej 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 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 taka reakcja wystąpi, konieczne jest odstawienie produktu leczniczego Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi, a wszelkie dalsze podawanie amoksycyliny jest przeciwwskazane.

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 obserwowano głównie u mężczyzn i pacjentów w podeszłym wieku i mogą być związane z przedłużającym się leczeniem. Te zdarzenia bardzo rzadko obserwowano 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. Objawy te są zwykle przemijające. Zdarzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, w krańcowo rzadkich przypadkach notowano zgony. Prawie zawsze występowały one u pacjentów z ciężką chorobą podstawową lub jednocześnie przyjmujących inne produkty lecznicze o znanym możliwym oddziaływaniu na wątrobę (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym amoksycyliny, opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia jelita grubego, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest uwzględnienie tego rozpoznania 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 Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi, przeprowadzić badanie lekarskie pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie leków 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 wydłużenie czasu protrombinowego. Podczas jednoczesnego stosowania leków zmniejszających krzepliwość krwi należy prowadzić odpowiednie kontrole. Może być konieczna modyfikacja dawek doustnych 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 nerek (patrz punkt 4.2).

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wydalanego moczu bardzo rzadko obserwowano krystalurię, szczególnie podczas leczenia pozajelitowego. Podczas podawania dużych dawek amoksycyliny, zaleca się zapewnienie odpowiedniej podaży płynów i wydalania moczu, aby zminimalizować możliwość wytrącania się kryształków amoksycyliny w moczu. U pacjentów z cewnikiem dopęcherzowym, należy regularnie sprawdzać drożność cewnika (patrz punkt 4.9).

Podczas leczenia amoksycyliną należy stosować metody enzymatyczne z oksydazą glukozy do oznaczania stężenia glukozy w moczu, ze względu na możliwość fałszywie dodatnich wyników testów nieenzymatycznych.

Zawartość kwasu klawulanowego w produkcie leczniczym Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez błony komórkowe krwinek czerwonych, prowadząc do fałszywie dodatnich wyników testu Coombsa.

Odnotowano pozytywne wyniki testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA 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 dodatnie wyniki testu u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy interpretować ostrożnie i potwierdzić innymi metodami diagnostycznymi.

Ten produkt leczniczy zawiera w każdej fiołce 125,9 mg (5,5 mmola) sodu. Należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Ten produkt leczniczy zawiera w każdej fiołce 39,3 mg (1,0 mmola) potasu. Należy to uwzględnić u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek lub kontrolujących zawartość potasu w diecie.

#### **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 wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u pacjentów leczonych acenokumarolem lub warfaryną, u których zastosowano leczenie amoksycyliną. Jeżeli jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować czas protrombinowy lub wartość 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, notowano zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu kwasu mykofenolowego (MPA) o około 50% po doustnym przyjęciu amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Zmiany w stężeniu nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji na MPA. Dlatego, zwykle nie jest konieczna zmiana dawkowania mykofenolanu mofetylu w przypadku braku klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepionego narządu. Mimo to, należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną pacjenta podczas podawania antybiotyku i przez krótki czas po zakończeniu antybiotykoterapii.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ograniczone dane dotyczące stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym u kobiet w okresie ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych. W pojedynczym badaniu u kobiet z przedterminowym, przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego, wykazano, że zapobiegawcze leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym może być związane ze zwiększonym ryzykiem martwiczego zapalenia jelit u noworodków. Należy unikać stosowania produktu leczniczego Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi u kobiet w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna to za konieczne.

#### Karmienie piersią

Obie substancje czynne są wydzielane do mleka kobiecego (nieznany jest wpływ kwasu klawulanowego na karmione piersią niemowlę). W rezultacie, możliwe jest wystąpienie biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych karmionego piersią niemowlęcia, w związku z czym może być konieczne przerwanie karmienia piersią. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można stosować w czasie karmienia piersią jedynie po dokonaniu przez lekarza oceny stosunku korzyści do ryzyka.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego 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 produktu leczniczego do obrotu są przedstawione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i według częstości występowania.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:  
bardzo często ( $\geq 1/10$ );  
często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );  
niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ );  
rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ );  
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 drobnoustrojów	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Przemijająca leukopenia (w tym neutropenia)	Rzadko
Trombocytopenia	Rzadko
Przemijająca agranulocytoza	Częstość nieznana
Niedokrwistość hemolityczna	Częstość nieznana
Wydłużenie czasu krwawienia i czasu protrombinowego <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 pochodzenia ośrodkowego	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Drgawki <sup>2</sup>	Częstość nieznana
Aseptyczne zapalenie opon mózgowych	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Zakrzepowe zapalenie żył <sup>3</sup>	Rzadko
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Biegunka	Często
Nudności	Niezbyt często
Wymioty	Niezbyt często
Niestrawność	Niezbyt często
Zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyku <sup>4</sup>	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
Żółtaczkę cholestatyczną <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
Toksyczne martwicze oddzielanie się 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
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Śródmiąższowe 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> W miejscu wstrzyknięcia.
- <sup>4</sup> W tym rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4).
- <sup>5</sup> U pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi obserwowano umiarkowane zwiększenie aktywności AspAT i(lub) AlAT, ale istotność tych obserwacji nie jest znana.
- <sup>6</sup> Te zdarzenia obserwowano podczas stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4).
- <sup>7</sup> Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy skórnej reakcji nadwrażliwości, leczenie należy przerwać (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.

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 wytrącanie się kryształków amoksycyliny w moczu, w niektórych przypadkach prowadzące do niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

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

Notowano wytrącanie się amoksycyliny w cewnikach dopęcherzowych, przeważnie po dożylnym podaniu dużych dawek produktu leczniczego. Należy regularnie sprawdzać drożność cewnika (patrz punkt 4.4).

#### Leczenie zatrucia

Objawy ze strony przewodu pokarmowego można leczyć objawowo, zwracając uwagę 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 (antybiotykiem beta-laktamowym), która hamuje aktywność jednego lub więcej enzymów (często zwanych białkami wiążącymi penicylinę, ang. penicillin-binding proteins, PBP) w szlaku biosyntezy bakteryjnego peptydoglikanu, będącego integralnym strukturalnym składnikiem bakteryjnej ściany komórki. Zahamowanie syntezy peptydoglikanu prowadzi do osłabienia ściany komórkowej, po czym następuje zwykle liza komórki i śmierć bakterii.

Amoksycylina jest podatna na rozkład 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, zapobiegając w ten sposób unieczynnieniu amoksycyliny. Sam kwas klawulanowy nie wykazuje znaczącego klinicznie działania przeciwbakteryjnego.

## Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Czas, w którym stężenie produktu leczniczego utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia hamującego ( $T > MIC$ ) jest uznawany za główny wyznacznik skuteczności amoksycyliny.

## Mechanizmy oporności

Dwa główne mechanizmy oporności na amoksycylinę z kwasem klawulanowym to:

- unieczynnienie przez beta-laktamazy bakteryjne, które nie są hamowane przez kwas klawulanowy w tym należące do klasy B, C i D;
- zmiana struktury białek wiążących penicyliny, co zmniejsza powinowactwo leku przeciwbakteryjnego do miejsca docelowego.

Nieprzepuszczalność ściany komórkowej bakterii lub istnienie pompy usuwającej lek z komórki może spowodować oporność bakterii lub przyczynić się do jej wystąpienia, szczególnie u bakterii Gram-ujemnych.

## Wartości graniczne

Wartości graniczne MIC amoksycyliny z kwasem klawulanowym zostały określone przez European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Drobnoustrój	Wartości graniczne wrażliwości ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Wrażliwy	Średnio wrażliwy	Oporny
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catharrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
Gronkowce koagulazo-ujemne <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>	-	-	$> 8$
Beztlenowe bakterie Gram-ujemne <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem bakterii	$\leq 2$	4–8	$> 8$

<sup>1</sup> Opisywane wartości dotyczą stężeń amoksycyliny. Na potrzeby badania wrażliwości stężenie kwasu klawulanowego ustalono na poziomie 2 mg/l.

<sup>2</sup> Opisywane wartości dotyczą stężeń oksacyliny.

<sup>3</sup> Wartości graniczne podane w tabeli opierają się na wartościach dla ampicyliny.

<sup>4</sup> Wartości graniczne dla szczepów opornych (R>8 mg/l) zapewniają, że wszystkie wyizolowane szczepy, w których występują mechanizmy oporności są określone jako oporne.

<sup>5</sup> Wartości graniczne podane w tabeli oparte są na wartościach granicznych penicyliny benzylowej.

Występowanie nabytej oporności poszczególnych gatunków może różnić się pod względem położenia geograficznego oraz zmieniać się w czasie. Szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń należy korzystać z lokalnej informacji o oporności. Jeżeli jest to konieczne, należy zasięgnąć porady specjalisty w sytuacji, gdy lokalna oporność powoduje, że zasadność użycia danego środka w przynajmniej niektórych rodzajach zakażeń jest wątpliwa.

### **Gatunki zwykle wrażliwe**

#### Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (wrażliwe na metycylinę)<sup>‡</sup>

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes* i inne paciorkowce beta-hemolizujące

Grupa *Streptococcus viridans*

#### Tlenowe bakterie Gram-ujemne

*Actinobacillus actinomycetemcomitans*

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria gonorrhoeae*<sup>§</sup>

*Pasteurella multocida*

#### Bakterie beztlenowe

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella* spp.

### **Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej**

#### Tlenowe bakterie Gram-dodatnie

*Enterococcus faecium*<sup>§</sup>

#### Tlenowe bakterie Gram-ujemne

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

### **Drobnoustroje z wrodzoną opornością**

#### Tlenowe bakterie Gram-ujemne

*Acinetobacter* spp.

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter* spp.

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas* spp.

*Serratia* spp.

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Inne drobnoustroje</b> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<sup>s</sup> Naturalna pośrednia wrażliwość i brak nabytego mechanizmu oporności. <sup>ε</sup> Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym. <sup>§</sup> Wszystkie szczepy z opornością na amoksycylinę niewynikającą z wytwarzania beta-laktamaz są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym. <sup>1</sup> Stosowanie tej postaci amoksycyliny z kwasem klawulanowym może nie być właściwe w leczeniu zakażeń opornych na penicylinę <i>Streptococcus pneumoniae</i> (patrz punkty 4.2 i 4.4). <sup>2</sup> W niektórych krajach UE zgłaszano występowanie szczepów o zmniejszonej wrażliwości u więcej niż 10% szczepów.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Poniziej przedstawiono wyniki farmakokinetyczne z badań, w których grupom zdrowych ochotników podawano amoksycylinę z kwasem klawulanowym w dawce 2000 mg + 200 mg w infuzji dożylniej trwającej ponad 30 minut.

Średnie ( $\pm$ SD) wartości parametrów farmakokinetycznych <i>Infuzja dożylna trwająca ponad 30 minut</i>					
Podana dawka	Dawka	Średnie C <sub>max</sub> w surowicy ( $\mu$ g/ml)	T <sub>1/2</sub> (godz.)	AUC (godz.·mg/l)	Wydalenie z moczem (%, 0 do 6 godzin)
Amoksycylina					
AMX/CA 2000 mg + 200 mg	2000 mg	108 $\pm$ 21	-	119 $\pm$ 10,6	74,7
Kwas klawulanowy					
AMX/CA 2000 mg + 200 mg	200 mg	13,9 $\pm$ 2,8	-	18,2 $\pm$ 3,0	51,4
AMX – amoksycylina, CA – kwas klawulanowy					

### Dystrybucja

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

Po podaniu dożylnym, zarówno amoksycylinę jak i kwas klawulanowy wykryto w pęcherzyku żółciowym, tkankach 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 wykazały znaczącej retencji tkankowej pochodnych którejkolwiek ze składników produktu leczniczego. Amoksycylinę, podobnie jak większość penicylin, można wykryć w mleku kobiecym. W mleku kobiecym można również wykryć śladowe ilości kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.6).

## Metabolizm

Amoksycylina jest częściowo wydalana z moczem w postaci nieczynnego kwasu penicylinowego w ilościach równoważnych do 10%-25% dawki początkowej. U ludzi kwas klawulanowy jest w znacznym stopniu metabolizowany i wydalany z moczem i kałem oraz w postaci dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu.

## Eliminacja

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

U zdrowych osób średni okres półtrwania amoksycyliny z kwasem klawulanowym w fazie eliminacji wynosi około 1 godziny, a średni klirens całkowity około 25 l/godz. Około 60% do 70% amoksycyliny i 40% do 65% kwasu klawulanowego jest wydalane w postaci niezmienionej w czasie pierwszych 6 godzin od momentu podania we wstrzyknięciu dożylnym (bolus) pojedynczej dawki 500 mg + 100 mg lub dawki 1000 mg + 200 mg. W różnych badaniach wykazano, że w czasie 24 godzin 50%-85% amoksycyliny i 27%-60% kwasu klawulanowego było wydalane z moczem. Największa ilość kwasu klawulanowego była wydalana w ciągu pierwszych 2 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 dzieci w wieku od około 3 miesięcy do 2 lat jest zbliżony do wartości uzyskiwanych u dzieci starszych i u pacjentów dorosłych. U bardzo małych dzieci (w tym u wcześniaków) w pierwszym tygodniu życia produktu leczniczego nie należy podawać częściej niż dwa razy na dobę z powodu niedojrzałości nerkowej drogi wydalania. U pacjentów w podeszłym wieku prawdopodobieństwo zmniejszonej czynności nerek jest większe, dlatego należy starannie dobierać dawki i przydatne może być monitorowanie czynności nerek.

## Zaburzenia czynności nerek

Całkowity klirens surowiczy amoksycyliny z kwasem klawulanowym zmniejsza się proporcjonalnie do zmniejszającej się wydolności nerek. Zmniejszenie klirensu produktu leczniczego 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).

## Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

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

Nie przeprowadzono badań rakotwórczego działania produktu leczniczego Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi lub jego składników.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Nie zawiera.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu leczniczego Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi nie należy mieszać z produktami krwiopochodnymi ani z innymi płynami zawierającymi białka, takimi jak hydrolizaty białkowe oraz z emulsjami tłuszczowymi przeznaczonymi do podawania dożylnego.

Jeśli Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi został zalecony przez lekarza jednocześnie z antybiotykiem aminoglikozydowym, obu antybiotyków nie należy mieszać w strzykawce, pojemniku ani przyrządzie do przetaczania płynów infuzyjnych ze względu na ryzyko utraty aktywności antybiotyku aminoglikozydowego.

Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi jest mniej stabilny w roztworach zawierających glukozę, dekstran lub wodorowęglan. Zrekonstruowanego produktu leczniczego Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi nie należy dodawać do powyższych roztworów.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

Nieotwarta fiolka: 2 lata

Czas od rozpoczęcia rekonstrukcji do zakończenia infuzji dożylniej nie powinien przekroczyć 1 godziny.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji, patrz punkt 6.3.

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

Przezroczysta fiolka o pojemności 100 ml, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem oraz wieczkiem typu flip-off.

Wielkości opakowań: 1, 5 lub 10 fiolek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt leczniczy należy rekonstruować i rozcieńczać z zachowaniem zasad aseptyki. Przed podaniem należy obejrzeć, czy roztwór nie zawiera widocznych cząstek i czy nie zmienił zabarwienia. Roztwór można podać jedynie wówczas, gdy jest przezroczysty i nie zawiera widocznych cząstek.

### Przygotowanie roztworu do wstrzyknięcia dożylnego

Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi, 2000 mg + 200 mg nie jest odpowiedni do wstrzyknięć dożylnych (bolus). Produkt leczniczy należy podawać w infuzji dożylniej.

### Przygotowanie roztworu do infuzji dożylniej

Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi, 2000 mg + 200 mg należy rozpuścić w 20 ml wody do wstrzykiwań (objętość minimalna). Podczas rekonstytucji może pojawić się przemijające, różowe zabarwienie. Zrekonstruowane roztwory są zwykle bezbarwne lub o barwie jasno-słomkowej. Niezwłocznie po rekonstytucji do roztworu należy dodać 100 ml 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu. Alternatywnie, niezwłocznie po rekonstytucji, do roztworu można dodać 100 ml 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu używając miniworka lub biurety zestawu do infuzji.

Fiolki produktu leczniczego Amoxicillin/Clavulanic Acid Kabi nie są przeznaczone do wielokrotnego użycia. Należy usunąć wszelkie niewykorzystane resztki roztworu.

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

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

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 134  
02-305 Warszawa

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

Pozwolenie nr 21918

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.06.2014 r.

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

22.09.2017 r.