

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Taromentin ES, (600 mg + 42,9 mg)/5 mL, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL sporządzonej zawiesiny doustnej zawiera 120 mg amoksycyliny w postaci amoksycyliny trójwodnej oraz 8,58 mg kwasu klawulanowego w postaci potasu klawulanianu, rozcieńczonego. 5 mL sporządzonej zawiesiny doustnej zawiera 600 mg amoksycyliny w postaci amoksycyliny trójwodnej oraz 42,9 mg kwasu klawulanowego w postaci potasu klawulanianu, rozcieńczonego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 mL zawiesiny doustnej zawiera 2,72 mg aspartamu (E 951), 0,08 mg glikolu propylenowego, 0,1 mg alkoholu benzylowego i maltodekstryny (glukozy).

5 mL zawiesiny doustnej zawiera 13,6 mg aspartamu (E 951), 0,4 mg glikolu propylenowego, 0,5 mg alkoholu benzylowego i maltodekstryny (glukozy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Proszek barwy białej do jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Taromentin ES jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci w wieku co najmniej 3 miesięcy i o masie ciała poniżej 40 kg, w leczeniu następujących zakażeń wywołanych lub uznanych za prawdopodobnie wywołane przez oporne na penicylinę *Streptococcus pneumoniae* (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

- ostre zapalenie ucha środkowego;
- pozaszpitalne zapalenie płuc.

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 Taromentin ES do stosowania w leczeniu poszczególnych zakażeń należy brać pod uwagę:

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

Nie należy przedłużać leczenia ponad 14 dni bez powtórnej oceny stanu zdrowia pacjenta (patrz informacje dotyczące przedłużonego leczenia w punkcie 4.4).

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Ze względu na brak danych na temat stosowania produktu leczniczego Taromentin ES u dorosłych i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg nie można wydać zaleceń dotyczących dawkowania w tych populacjach.

Dzieci o masie ciała < 40 kg (w wieku ≥ 3 miesięcy)

Zalecana dawka produktu leczniczego Taromentin ES proszek do sporządzania zawiesiny doustnej wynosi $(90 \text{ mg} + 6,4 \text{ mg})/\text{kg mc.}/\text{dobę}$ ($0,75 \text{ mL}$ zawiesiny/ $\text{kg mc.}/\text{dobę}$) w dwóch dawkach podzielonych. Dawka pojedyncza wynosi $45+3,2 \text{ mg/kg mc.}$ ($0,375 \text{ mL}$ zawiesiny/ kg mc.).

Masa ciała (kg)	Objętość leku Taromentin ES zawierająca dawkę $90+6,4 \text{ mg/kg mc.}/\text{dobę}$ ($0,75 \text{ mL}$ zawiesiny/ $\text{kg mc.}/\text{dobę}$)
8	3,0 mL dwa razy na dobę
12	4,5 mL dwa razy na dobę
16	6,0 mL dwa razy na dobę
20	7,5 mL dwa razy na dobę
24	9,0 mL dwa razy na dobę
28	10,5 mL dwa razy na dobę
32	12,0 mL dwa razy na dobę
36	13,5 mL dwa razy na dobę

Streptococcus pneumoniae i *Haemophilus influenzae* są głównymi przyczynami pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP). Wytwarzanie beta-laktamaz przez *Haemophilus influenzae* nadaje oporność na amoksycylinę. Jednak retrospektywne badanie obserwacyjne wykazało, że 80% wyizolowanych szczepów *Haemophilus influenzae*, w tym szczepów powodujących ciężkie zapalenie płuc, było wrażliwych na amoksycylinę. W przeprowadzonym ostatnio w Wielkiej Brytanii badaniu CAP-IT [2021] stwierdzono, że w przypadkach nieciężkiego pozaszpitalnego zapalenia płuc u dzieci i młodzieży w populacji o niskim rozpowszechnieniu oporności pneumokoków równoważną skuteczność wykazywały mniejsze dawki amoksycyliny, wynoszące od 35 do 50 $\text{mg/kg mc.}/\text{dobę}$, zamiast dużej dawki od 70 do 90 mg/kg mc. na dobę i krótszy czas trwania leczenia (3 dni zamiast 7 dni); zatem w zależności od miejscowej wrażliwości patogenów na lek skuteczne mogą być mniejsze dawki.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Taromentin ES u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny (CrCl) większym niż 30 mL/min .

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 mL/min nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Taromentin ES ze względu na brak dostępnych zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosować ostrożnie i regularnie kontrolować czynność wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Taromentin ES jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Aby zminimalizować występowanie ewentualnej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego, produkt leczniczy Taromentin ES należy przyjmować podczas posiłku.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na inne penicyliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

Żółtaczkę i (lub) zaburzenia czynności wątroby wywołane przez amoksycylinę z kwasem klawulanowym w wywiadzie (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 wcześniej występujących reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub leki beta-laktamowe (patrz punkty 4.3 i 4.8).

U pacjentów leczonych penicylinami zgłaszano ciężkie, sporadycznie prowadzące do zgonu reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktoidalne i ciężkie reakcje skórne). Reakcje nadwrażliwości mogą prowadzić do rozwinięcia się zespołu Kounisa, czyli ciężkiej reakcji alergicznej, która może spowodować zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8). Prawdopodobieństwo wystąpienia takich reakcji jest większe u osób z nadwrażliwością na penicyliny w wywiadzie oraz u osób z chorobami atopowymi. Zapalenie jelit indukowane lekami (ang. drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) zgłaszano głównie u dzieci otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym (patrz punkt 4.8). Jest to reakcja alergiczna, której głównym objawem są przewlekłe wymioty (1–4 godziny po przyjęciu leku) przy braku skórnych lub oddechowych objawów alergicznych. Dalsze objawy mogą obejmować ból brzucha, biegunkę, niedociśnienie lub leukocytozę z neutrofilią. Zgłaszano ciężkie przypadki, w tym prowadzące do wstrząsu. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy przerwać leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym i wdrożyć odpowiednie leczenie alternatywne.

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

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

W przypadku podejrzenia mononukleozy zakaźnej należy unikać stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym, ponieważ u pacjentów z tą chorobą stwierdzono związek pomiędzy występowaniem odropodobnej wysypki a zastosowaniem amoksycyliny.

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

Długotrwałe stosowanie może niekiedy prowadzić do nadmiernego wzrostu drobnoustrojów niewrażliwych.

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). Ta reakcja wymaga przerwania leczenia produktem leczniczym Taromentin ES i stanowi przeciwwskazanie do jakiegokolwiek dalszego podawania amoksycyliny.

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

Zdarzenia dotyczące wątroby zgłaszano głównie u mężczyzn i pacjentów w podeszłym wieku i mogą one być związane z długotrwałym leczeniem. Te zdarzenia bardzo rzadko obserwowano u dzieci. We wszystkich populacjach objawy przedmiotowe i podmiotowe zazwyczaj pojawiają się w trakcie leczenia lub wkrótce po jego zakończeniu, ale w niektórych przypadkach mogą nie być widoczne przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia. Są one zwykle przemijające. Zdarzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, a w skrajnie rzadkich przypadkach notowano zgony. Prawie zawsze występowały one u pacjentów z ciężką chorobą podstawową lub jednocześnie przyjmujących leki o znanym możliwym działaniu na wątrobę (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym amoksycyliny, opisywano występowanie zapalenia okrężnicy związanego ze stosowaniem antybiotyków, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest rozważenie tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu stosowania jakichkolwiek antybiotyków. Jeśli wystąpi zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyku, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Taromentin ES, skontaktować się z lekarzem i wdrożyć odpowiednie leczenie. W takiej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit.

Podczas długotrwałego leczenia zaleca się okresową ocenę czynności narządów wewnętrznych, w tym nerek, wątroby i układu krwiotwórczego.

U pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym rzadko notowano wydłużenie czasu protrombinowego. W przypadku jednoczesnego przepisania leków przeciwzakrzepowych należy prowadzić odpowiednie monitorowanie. Może być konieczna modyfikacja dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych w celu utrzymania pożądanego poziomu działania przeciwzakrzepowego (patrz punkty 4.5 i 4.8).

U pacjentów ze zmniejszonym wydalaniem moczu bardzo rzadko obserwowano krystalurię (w tym ostre uszkodzenie nerek), głównie podczas leczenia pozajelitowego. Podczas podawania dużych dawek amoksycyliny w celu ograniczenia możliwości wytrącania się kryształów amoksycyliny w moczu zaleca się utrzymanie podawania odpowiedniej ilości płynów i wydalania odpowiedniej ilości moczu. U pacjentów z cewnikami dopęcherzowymi należy w regularnych odstępach czasu sprawdzać ich drożność (patrz punkty 4.8 i 4.9).

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

Obecność kwasu klawulanowego w produkcie leczniczym Taromentin ES może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez błony komórkowe krwinek czerwonych, prowadzące do fałszywie dodatniego wyniku testu Coombsa.

Odnotowano dodatnie wyniki testu Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus

EIA u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym, u których nie stwierdzono później zakażenia grzybami *Aspergillus*. Stwierdzono reakcje krzyżowe z polisacharydami i polifuranozami nie pochodzącymi od grzybów *Aspergillus* z testem Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. W związku z tym dodatnie wyniki testu u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy interpretować ostrożnie i potwierdzić innymi metodami diagnostycznymi.

Aspartam

Taromentin ES proszek do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 2,72 mg aspartamu (E 951) na mL. Aspartam jest hydrolizowany w przewodzie pokarmowym po podaniu doustnym. Jednym z głównych produktów hydrolizy jest fenyloalanina. Może być szkodliwy u pacjentów z fenyloketonurią (PKU), rzadką chorobą genetyczną, w przebiegu której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, ponieważ organizm nie jest w stanie jej prawidłowo usuwać. Brak klinicznych i nieklinicznych danych dotyczących stosowania aspartamu u niemowląt w wieku poniżej 12 tygodni.

Glukoza

Taromentin ES proszek do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera maltodekstrynę (glukozę). Pacjenci z rzadkimi zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Potas

Taromentin ES zawiera 1,98 mg (lub 0,05 mmol) potasu na mL. Biorąc pod uwagę schemat dawkowania opisany w punkcie 4.2, maksymalna ilość potasu, która może zostać podana pacjentowi w maksymalnej dawce jednorazowej wynosi około 29,63 mg (albo 0,75 mmol), a w maksymalnej dawce dobowej około 59,26 mg (albo 1,50 mmol). Fakt ten należy wziąć pod uwagę u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów stosujących dietę o kontrolowanej zawartości potasu.

Sód

Taromentin ES zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Glikol propylenowy

Taromentin ES zawiera 0,08 mg glikolu propylenowego na mL.

Alkohol benzylowy

Taromentin ES zawiera 0,1 mg alkoholu benzylowego na mL. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne. U małych dzieci (poniżej 3. roku życia) tego produktu leczniczego nie należy stosować dłużej niż tydzień, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka jest pozytywna. Zwiększone ryzyko występuje ze względu na kumulację u małych dzieci, zwłaszcza że alkohol benzylowy wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, w tym problemów z oddychaniem (tzw. „gasping syndrom”) u małych dzieci. Grupą najbardziej narażoną na te powikłania u dzieci powyżej 3. miesiąca życia są pacjenci urodzeni przedwcześnie lub dzieci z bardzo niską masą urodzeniową. Duże ilości alkoholu benzylowego należy stosować ostrożnie i tylko w przypadku absolutnej konieczności ze względu na ryzyko kumulacji i toksyczności (kwasicy metabolicznej), szczególnie u osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek oraz w okresie ciąży i karmienia piersią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Doustne leki przeciwzakrzepowe i antybiotyki z grupy penicylin są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej, bez doniesień o interakcjach. W piśmiennictwie istnieją jednak doniesienia o podwyższonych wartościach międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalised ratio, INR) u pacjentów leczonych acenokumarolem lub warfaryną, u których zastosowano amoksycylinę. Jeśli jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy uważnie monitorować

czas protrombinowy lub wartość INR po rozpoczęciu lub przerwaniu stosowania amoksycyliny. Ponadto może być konieczne dostosowanie dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Penicyliny mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu, co może nasilać jego toksyczność.

Probenecyd

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania probenecydu. Probenecyd zmniejsza wydzielanie amoksycyliny w kanalikach nerkowych. Jednoczesne stosowanie probenecydu może powodować zwiększone i długo utrzymujące się stężenie amoksycyliny we krwi ale nie kwasu klawulanowego.

Mykofenolan mofetylu

U pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu, po jednoczesnym doustnym podaniu amoksycyliny i kwasu klawulanowego obserwowano zmniejszenie o około 50% stężenia czynnego metabolitu o nazwie kwas mykofenolowy (MPA), oznaczonego przed podaniem kolejnej dawki. Zmiana stężenia przed podaniem kolejnej dawki może nie odzwierciedlać dokładnie zmiany całkowitego wpływu MPA na organizm. Dlatego zazwyczaj nie są konieczne zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Należy jednak uważnie monitorować pacjentów w trakcie terapii skojarzonej i bezpośrednio po antybiotykoterapii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (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 błon płodowych stwierdzono, że profilaktyczne leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem martwiczego zapalenia jelit u noworodków. Należy unikać stosowania leku w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna to za konieczne.

Karmienie piersią

Obie substancje przenikają do mleka ludzkiego (nie jest znany wpływ kwasu klawulanowego na niemowlę karmione piersią). W konsekwencji u karmionego piersią dziecka może wystąpić biegunka i zakażenie grzybicze błon śluzowych, w związku z czym może być konieczne przerwanie karmienia piersią. Należy brać pod uwagę możliwość uczulenia. Amoksycylina z kwasem klawulanowym może być stosowana w okresie karmienia piersią jedynie po dokonaniu przez lekarza prowadzącego oceny stosunku korzyści do ryzyka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą jednak 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 zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są biegunka, nudności i wymioty.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych i obserwacji po wprowadzaniu do obrotu amoksycyliny z kwasem klawulanowym, uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą terminologię:

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)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Kandydoza skóry i błon śluzowych	Często
Nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Odwracalna leukopenia (w tym neutropenia)	Rzadko
Małopłytkowość	Rzadko
Odwracalna agranulocytoza	Częstość nieznana
Niedokrwistość hemolityczna	Częstość nieznana
Wydłużenie czasu krwawienia i czasu protrombinowego ¹	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego⁹	
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Anafilaksja	Częstość nieznana
Zespół przypominający chorobę posurowiczą	Częstość nieznana
Alergiczne zapalenie naczyń	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Przemijająca nadpobudliwość	Częstość nieznana
Drgawki ¹	Częstość nieznana
Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	Częstość nieznana
Zaburzenia serca	
Zespół Kounisa	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	Często
Nudności ²	Często
Wymioty	Często
Niestrawność	Niezbyt często
Zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyku ³	Częstość nieznana
Zespół zapalenia jelit wywołanego lekami	Częstość nieznana
Ostre zapalenie trzustki	Częstość nieznana
Czarny język włochaty	Częstość nieznana

Przebarwienia zębów ⁴	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) ALAT ⁵	Niezbyt często
Zapalenie wątroby ⁶	Częstość nieznana
Żółtaczkę cholestatyczną ⁶	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej⁷	
Wysypka	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często
Pokrzywka	Niezbyt często
Rumień wielopostaciowy	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana
Toksyczna nekroliza naskórka	Częstość nieznana
Pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry	Częstość nieznana
Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) ¹	Częstość nieznana
Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	Częstość nieznana
Symetryczna, wyprzeniowa i zgięciowa osutka wywołana lekiem (SDRIFE) (zespół pawiana)	Częstość nieznana
Linijna IgA dermatoza	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Śródmiąższowe zapalenie nerek	Częstość nieznana
Obecność kryształów w moczu (obejmująca ostre uszkodzenie nerek) ⁸	Częstość nieznana
¹ Patrz punkt 4.4 ² Nudności są częściej związane ze stosowaniem większych dawek doustnych. Jeśli objawy ze strony przewodu pokarmowego są znaczące, można je złagodzić, przyjmując amoksycylinę z kwasem klawulanowym na początku posiłku. ³ W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4) ⁴ Bardzo rzadko zgłaszano powierzchowne przebarwienia zębów u dzieci. Właściwa higiena jamy ustnej może pomóc zapobiec wystąpieniu przebarwień, które zwykle można usunąć podczas szczotkowania. ⁵ U pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi obserwowano umiarkowany wzrost aktywności AspAT i (lub) ALAT, ale znaczenie tych obserwacji nie jest znane. ⁶ Zdarzenia te obserwowano podczas stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4). ⁷ W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek skórnej reakcji nadwrażliwości leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4). ⁸ Patrz punkt 4.9 ⁹ 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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania

Mogą wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz 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 leku mogą wystąpić drgawki.

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

Leczenie zatrucia

Symptomy ze strony przewodu pokarmowego można leczyć objawowo, zwracając uwagę na równowagę wodno-elektrolitową.

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można usunąć z krwiobiegu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: połączenia penicylin 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, PBP (ang. penicillin-binding proteins)) na szlaku biosyntezy peptydoglikanu, który jest integralnym elementem strukturalnym ściany komórkowej bakterii. Zahamowanie syntezy peptydoglikanu prowadzi do osłabienia ściany komórkowej, po czym następuje zazwyczaj liza i śmierć komórki.

Amoksycylina jest podatna na rozkład przez beta-laktamazy wytwarzane przez oporne bakterie, dlatego zakres działania samej amoksycyliny nie obejmuje organizmów wytwarzających 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 użytecznego klinicznie działania przeciwbakteryjnego.

Zależność PK/PD

Czas powyżej minimalnego stężenia hamującego ($T > MIC$) uważa się za główny wyznacznik skuteczności amoksycyliny.

Mechanizm 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 klasy B, C i D.
- Zmiana struktury PBP, co zmniejsza powinowactwo leku przeciwbakteryjnego do miejsca docelowego.

Nieprzepuszczalność błony komórkowej bakterii lub istnienie pompy usuwającej lek z komórki mogą wywoływać oporność bakterii lub przyczyniać się do jej wystąpienia, szczególnie u bakterii Gram-ujemnych.

Wartości graniczne oznaczania lekowrażliwości:

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Są one wymienione tutaj:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Rozpowszechnienie oporności wybranych gatunków drobnoustrojów może się zmieniać w zależności od położenia geograficznego i czasu. Należy odnieść się do lokalnych danych dotyczących oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, gdy lokalna częstość występowania oporności jest tak duża, że przydatność leku jest wątpliwa, przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń, należy zasięgnąć porady specjalisty.

<u>Szczepy zwykle wrażliwe</u>
<u>Gram-dodatnie drobnoustroje tlenowe</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę)\$ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i inne paciorkowce beta-hemolizujące
<u>Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe</u> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Szczepy, w których może wystąpić problem oporności nabytej</u>
<u>Gram-ujemne drobnoustroje tlenowe</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<u>Drobnoustroje z opornością wrodzoną</u>
<i>Legionella pneumophila</i>
<u>Inne drobnoustroje</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
\$ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym.

¹Ta postać amoksycyliny z kwasem klawulanowym jest odpowiednia do leczenia zakażeń wywołanych przez opornego na penicylinę *Streptococcus pneumoniae* tylko w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.1).

²W niektórych krajach UE zgłaszano częstość występowania szczepów o zmniejszonej wrażliwości wynoszącą powyżej 10%.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amoksycylina i kwas klawulanowy ulegają całkowitej dysocjacji w roztworze wodnym 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, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) w każdym przypadku wynosi około jednej godziny.

Poniżej przedstawiono średnie ($\pm$ SD) parametry farmakokinetyczne amoksycyliny z kwasem klawulanowym, podawanej dzieciom i młodzieży w dawce 45 mg+3,2 mg/kg mc. co 12 godzin.

Dawka	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max}^* (h)	$AUC_{(0-t)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$T_{1/2}$ (h)
Amoksycylina z kwasem klawulanowym podawane w dawce 45 mg/kg mc. AMX i 3,2 mg/kg mc. CA co 12 godzin	Amoksycylina			
	15,7 $\pm$ 7,7	2,0 (1,0–4,0)	59,8 $\pm$ 20,0	1,4 $\pm$ 0,35
	Kwas klawulanowy			
	1,7 $\pm$ 0,9	1,1 (1,0–4,0)	4,0 $\pm$ 1,9	1,1 $\pm$ 0,29
AMX – amoksycylina, CA – kwas klawulanowy * Mediana (zakres)				

Stężenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego w surowicy po podaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym są podobne do stężeń uzyskanych po doustnym podaniu równoważnych, oddzielnie podawanych dawek amoksycyliny lub kwasu klawulanowego.

Dystrybucja

Z całkowitej ilości leku w osoczu, około 25% kwasu klawulanowego i 18% amoksycyliny wiąże się z białkami. 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 stwierdzano obecność zarówno amoksycyliny, jak i kwasu klawulanowego w pęcherzyku żółciowym, tkankach narządów jamy brzusznej, skórze, tkance tłuszczowej, mięśniach, płynie maziowym, płynie otrzewnowym, żółci i ropie. Amoksycylina nie przenika wystarczająco do płynu mózgowo-rdzeniowego.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano znaczącej retencji tkankowej pochodnych żadnego ze składników leku. Amoksycylinę, podobnie jak większość penicylin, można wykryć w mleku ludzkim. W mleku ludzkim stwierdzić można również śladowe ilości kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.6).

Wykazano, że zarówno amoksycylina, jak i kwas klawulanowy przenikają przez barierę łożyska (patrz punkt 4.6).

Metabolizm

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

Eliminacja

Amoksycylina jest wydalana głównie przez nerki, natomiast w wydalaniu kwasu klawulanowego biorą udział zarówno nerki, jak i mechanizmy pozanerkowe.

U zdrowych osób średni okres półtrwania amoksycyliny z kwasem klawulanowym w fazie eliminacji wynosi około jednej godziny, a średni klirens całkowity około 25 l/godzinę. Około 60 do 70% amoksycyliny i około 40 do 65% kwasu klawulanowego jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem w ciągu pierwszych 6 godzin od podania pojedynczych tabletek amoksycyliny z kwasem klawulanowym w dawce 250 mg + 125 mg lub 500 mg + 125 mg. W różnych badaniach stwierdzono, że 50–85% amoksycyliny i 27–60% kwasu klawulanowego wydalone jest z moczem w ciągu 24 godzin. W przypadku kwasu klawulanowego największa ilość leku wydalana jest w ciągu pierwszych 2 godzin po podaniu.

Jednoczesne stosowanie 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 około 3 miesięcy do 2 lat jest zbliżony do wartości uzyskiwanych u starszych dzieci i u dorosłych. U bardzo małych dzieci (w tym u wcześniaków) w pierwszym tygodniu życia leku nie należy podawać częściej niż dwa razy na dobę ze względu na niedojrzałość nerkowej drogi wydalania. U pacjentów w podeszłym wieku bardziej prawdopodobne jest występowanie osłabionej czynności nerek, dlatego należy starannie dobierać dawkę i przydatne może być kontrolowanie czynności nerek.

Płeć

Po doustnym podaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym zdrowym mężczyznom i kobietom nie stwierdzono znaczącego wpływu płci na farmakokinetykę amoksycyliny lub kwasu klawulanowego.

Zaburzenia 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 stosować takie dawki, aby zapobiegać niepożądaną kumulacji amoksycyliny, przy jednoczesnym zachowaniu odpowiednich stężeń kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność podczas dawkowania leku i w regularnych odstępach czasu kontrolować 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 szczególnego zagrożenia dla ludzi.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości amoksycyliny z kwasem klawulanowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aspartam (E 951)

Kwas cytrynowy (bezwodny)

Guma guar

Krzemu dwutlenek

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sodu cytrynian

Aromat truskawkowy (zawierający maltodekstrynę kukurydzianą, substancje aromatyzujące, trietylu cytrynian (E 1505), alkohol benzylowy, glikol propylenowy (E 1520))

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej – 2 lata

Zawiesina doustna – 10 dni w temperaturze od 2°C do 8°C (lodówka).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Suchy proszek

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Zawiesina wodna

Patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Taromentin ES pakowany jest w butelki ze szkła oranżowego sodowo-wapniowo-krzemowego typu III o pojemności 100 mL lub 150 mL wykonane ze szkła, zamknięte zakrętką polipropylenową z aluminiowym uszczelnieniem. Do butelki dołączona jest strzykawka doustna z adapterem ((PE): adapter i pipeta dozująca / (PS): końcówka tłoka), umożliwiającą podanie do 5 mL zawiesiny z dokładnością 0,1 mL.

Na butelce znajduje się linia wskazująca objętość 50 mL i 100 mL.

Odpowiednio 12,09 g lub 24,18 g proszku do sporządzania 50 mL lub 100 mL zawiesiny doustnej w butelce.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed użyciem odkręcić nakrętkę i sprawdzić, czy folia zabezpieczająca na butelce nie została naruszona. Zakręcić nakrętkę i wstrząsnąć butelką z lekiem w celu rozluźnienia proszku, odkręcić nakrętkę i zdjąć folię ochronną. Dodać przygotowaną wodę, schłodzoną do temperatury pokojowej (objętość podano poniżej). Zakręcić nakrętkę, odwrócić butelkę i dobrze wstrząsnąć.

Alternatywny sposób przygotowania zawiesiny: napełnić butelkę przygotowaną wodą, schłodzoną do temperatury pokojowej, tuż poniżej kreski zaznaczonej na etykiecie butelki. Zakręcić nakrętkę, odwrócić butelkę i dobrze wstrząsnąć, a następnie napełnić wodą dokładnie do kreski. Zakręcić nakrętkę, odwrócić butelkę i ponownie dobrze wstrząsnąć.

<u>Moc</u>	<u>Objętość wody (mL)</u>	<u>Końcowa objętość przygotowanej zawiesiny doustnej (mL)</u>
(600 mg + 42,9 mg)/5 mL	47,5	50
	95	100

Wstrząsnąć butelką przed każdym użyciem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO