CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CURAM, (250 mg + 62,5 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każde 5 ml zawiesiny (1 miarka dozująca) zawiera 250 mg amoksycyliny (*Amoxicillinum*) w postaci amoksycyliny trójwodnej i 62,5 mg kwasu klawulanowego (*Acidum clavulanicum*) w postaci klawulanianu potasu.
Stosunek substancji czynnych wynosi 4:1.

Substancja pomocnicza: aspartam 1,7 mg/ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Curam jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych u dorosłych i u dzieci (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):
- ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane);
- ostre zapalenie ucha środkowego;
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane);
- pozaszpitalne zapalenie płuc;
- zapalenie pęcherza moczowego;
- odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- zakażenia skóry i tkanek miękkich, zwłaszcza zapalenie tkanki łącznej, zakażenia po ukąszeniach zwierząt, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej;
- zakażenia kości i stawów, zwłaszcza zapalenie kości i szpiku.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego 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.

Wybór dawki produktu Curam stosowanej w leczeniu poszczególnych zakażeń powinien uwzględniać:
- przewidywane patogeny i ich prawdopodobną wrażliwość na leki przeciwbakteryjne (patrz punkt 4.4);
- ciężkość i umiejscowienie zakażenia;
- wiek, masę ciała oraz czynność nerek pacjenta, jak podano niżej.

W razie konieczności należy rozważyć zastosowanie innych postaci lub mocy produktu Curam, tj. takich, które zawierają większe dawki amoksycyliny i (lub) zawierają amoksycylinę i kwas klawulanowy w innej proporcji (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ta postać produktu Curam, stosowana u dorosłych i u dzieci o masie ciała ≥40 kg w sposób zalecony niżej, zapewnia całkowitą dawkę dobową 1500 mg amoksycyliny i 375 mg kwasu klawulanowego, a stosowana u dzieci o masie ciała <40 kg zapewnia całkowitą dawkę dobową 2400 mg amoksycyliny i 600 mg kwasu klawulanowego. W razie stwierdzenia, że konieczne jest zastosowanie większej dobowej dawki amoksycyliny, zaleca się zastosowanie innej postaci produktu Curam, aby uniknąć niepotrzebnego podawania dużych dawek dobowych kwasu klawulanowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Czas trwania leczenia należy ustalić na podstawie reakcji pacjenta na lek. Niektóre zakażenia (np. szpiku i kości) wymagają dłuższego leczenia. Leczenia nie należy przedłużać ponad 14 dni bez powtórnej kontroli stanu zdrowia pacjenta (patrz informacje o przedłużonym leczeniu w punkcie 4.4).

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥40 kg
Zalecane dawki:
dawka 500 mg + 125 mg (10 ml zawiesiny), podawana trzy razy na dobę.

Dzieci o masie ciała <40 kg
Od (20 mg + 5 mg)/kg mc./dobę do (60 mg + 15 mg)/kg mc./dobę w trzech dawkach podzielonych.

Dzieciom można podawać produkt Curam w postaci tabletek lub zawiesiny.
Preferowaną postacią dla dzieci w wieku 6 lat i młodszych jest zawiesina.

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat dawek większych niż (40 mg + 10 mg)/kg mc./dobę produktów Curam zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w proporcji 4:1.

Pacjenci w podeszłym wieku
Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Dawkowanie ustala się na podstawie maksymalnego zalecanego stężenia amoksycyliny.
U pacjentów z klirensem kreatyniny (CrCl) większym niż 30 ml/min zmiana dawki nie jest konieczna.

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥40 kg

CrCl 10-30 ml/min	Jedna dawka 500 mg + 125 mg podawana dwa razy na dobę
CrCl <10 ml /min	Jedna dawka 500 mg + 125 mg podawana raz na dobę
Hemodializa	Jedna dawka 500 mg + 125 mg co 24 godziny, dodatkowo jedna dawka 500 mg + 125 mg w czasie dializy, powtórzona na koniec dializy (ze względu na zmniejszenie się w surowicy stężeń zarówno amoksycyliny, jak i kwasu klawulanowego)

Dzieci o masie ciała <40 kg

CrCl 10-30 ml/min	Jedna dawka (15 mg + 3,75) mg/kg mc. podawana dwa razy na dobę (maksymalnie 500 mg + 125 mg dwa razy na dobę)
CrCl <10 ml /min	Jedna dawka (15 mg + 3,75) mg/kg mc. podawana raz na dobę (maksymalnie 500 mg + 125 mg)
Hemodializa	Jedna dawka (15 mg + 3,75) mg/kg mc. podawana raz na dobę. Przed hemodializą należy podać dodatkowo jedną dawkę (15 mg + 3,75 mg)/kg mc. W celu przywrócenia odpowiedniego stężenia leku we krwi, po zakończeniu hemodializy należy podać następną dawkę (15 mg + 3,75 mg)/kg mc.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Zaleca się zachowanie ostrożności i regularne kontrolowanie czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania
Produkt leczniczy Curam przeznaczony jest do podawania doustnego.

Aby zminimalizować występowanie możliwej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego i zoptymalizować wchłanianie amoksycyliny z kwasem klawulanowym, Curam należy podawać na początku posiłku.

Leczenie można rozpocząć produktem w postaci do stosowania pozajelitowego (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego postaci dożylnej) i kontynuować postacią doustną.

Należy wstrząsnąć butelką z lekiem w celu rozluźnienia proszku, dodać zaleconą ilość wody, odwrócić do góry dnem i wstrząsać. Należy wstrząsnąć butelką przed podaniem każdej dawki (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek z penicylin lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Wystąpienie w przeszłości żółtaczki i (lub) zaburzeń czynności wątroby spowodowanych przez amoksycylinę lub kwas klawulanowy (patrz punkt 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia amoksycyliną z kwasem klawulanowym należy zebrać dokładny wywiad dotyczący uprzednio występujących reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne leki beta-laktamowe (patrz punkty 4.3 i 4.8).

U pacjentów leczonych penicylinami notowano występowanie ciężkich i sporadycznie zakończonych zgonem reakcji nadwrażliwości (anafilaktoidalnych). Ich wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u osób, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny i u osób z chorobami atopowymi. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym trzeba przerwać 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 Curam nie jest właściwe, jeśli istnieje duże ryzyko, że zmniejszona wrażliwość lub oporność przypuszczalnego patogenu na antybiotyki beta-laktamowe nie jest wywołana przez beta-laktamazy wrażliwe na hamujące działanie kwasu klawulanowego. Produktu Curam w tej postaci nie należy stosować w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* oporny na penicylinę.

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

Należy unikać stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym, jeśli u pacjenta podejrzewa się mononukleozę zakaźną, gdyż u pacjentów z mononukleozą zakaźną stwierdzono związek między występowaniem wysypki odropodobnej a zastosowaniem amoksycyliny.

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

Długotrwałe stosowanie może czasami powodować nadmierny wzrost drobnoustrojów niewrażliwych na lek.

Uogólniony rumień z krostkami i gorączką, występujący na początku leczenia, może być objawem ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. acute generalised exanthemous pustulosis), patrz punkt 4.8. Jeśli taka reakcja wystąpi, konieczne jest odstawienie produktu Curam, a wszelkie dalsze podawanie amoksycyliny jest przeciwwskazane.

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

Zdarzenia dotyczące wątroby opisywano głównie u mężczyzn i u pacjentów w podeszłym wieku. Mogą się one wiązać z przedłużającym się leczeniem. Działania takie rzadko notowano u dzieci. We wszystkich grupach pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe występują zwykle podczas trwania lub wkrótce po zakończeniu leczenia, ale w niektórych przypadkach mogą nie być widoczne przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia. Objawy te są na ogół przemijające. Zdarzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, a w krańcowo rzadkich przypadkach notowano zgony. Niemal zawsze występowały one u pacjentów z ciężką chorobą podstawową lub przyjmujących jednocześnie leki o znanym możliwym działaniu na wątrobę (patrz punkt 4.8).

Podczas stosowania niemal każdego z leków przeciwbakteryjnych (w tym amoksycyliny) opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia okrężnicy, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). Dlatego ważne jest wzięcie pod uwagę tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu stosowania jakiegokolwiek antybiotyku. Jeśli wystąpi zapalenie okrężnicy w związku ze stosowaniem antybiotyku, należy natychmiast odstawić amoksycylinę z kwasem klawulanowym, zbadać pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. W takiej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit.

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

U pacjentów otrzymujacych amoksycylinę z kwasem klawulanowym rzadko notowano wydłużenie czasu protrombinowego. Podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwzakrzepowymi 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 (patrz punkt 4.2).

U pacjentów ze zmniejszonym wydalaniem moczu bardzo rzadko obserwowano krystalurię, przeważnie podczas leczenia pozajelitowego. Podczas stosowania dużych dawek amoksycyliny zaleca się zapewnienie odpowiedniej podaży płynów i wydalania moczu, aby zmniejszyć możliwość wytrącania się kryształków amoksycyliny w moczu. U pacjentów z cewnikiem dopęcherzowym należy systematycznie kontrolować drożność cewnika (patrz punkt 4.9).

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

Kwas klawulanowy znajdujący się w produkcie Curam może powodować niespecyficzne wiązanie IgG i albumin przez błony komórkowe krwinek czerwonych, prowadzące do fałszywie dodatnich wyników 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 z rodzaju kropidlaków (*Aspergillus*). Stwierdzono reakcje krzyżowe z polisacharydami i polifuranozami niepochodzącymi od grzybów kropidlakowatych 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.

Produkt Curam w 5 ml gotowej zawiesiny doustnej zawiera 8,5 mg substancji słodzącej - aspartamu (E951), który jest źródłem fenyloalaniny. Tę postać leku należy stosować ostrożnie u pacjentów z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe
Doustne leki przeciwzakrzepowe i antybiotyki z grupy penicylin są szeroko stosowane w praktyce klinicznej, bez doniesień o interakcjach. Jednak w literaturze są opisane przypadki zwiększania się wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u leczonych acenokumarolem lub warfaryną pacjentów, u których zastosowano amoksycylinę. Jeśli jednoczesne leczenie jest konieczne, należy uważnie monitować czas protrombinowy lub wartość INR na początku podawania amoksycyliny lub po jej odstawieniu. Ponadto może być konieczna modyfikacja dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Metotreksat
Penicyliny mogą zmniejszyć wydalanie metotreksatu, co może zwiększać jego toksyczność.

Probenecyd
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania probenecydu, gdyż zmniejsza on nerkowe wydzielanie kanalikowe amoksycyliny. Jednoczesne stosowanie probenecydu może powodować zwiększone i długo utrzymujące się stężenie amoksycyliny we krwi. Działanie to nie dotyczy to kwasu klawulanowego.

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 ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wrodzonych wad rozwojowych. W pojedynczym badaniu u kobiet z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych w ciąży niedonoszonej wykazano, że zapobiegawcze podanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem martwiczego zapalenia jelita cienkiego i okrężnicy u noworodków. Należy unikać stosowania produktu Curam w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna to za konieczne.

Karmienie piersią
Obie substancje czynne przenikają do mleka kobiecego (nieznany jest wpływ kwasu klawulanowego na karmione piersią niemowlę). Ze względu na możliwość wystąpienia biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych oseska, może być konieczne przerwanie karmienia piersią. Należy brać pod uwagę możliwość uczulenia. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można stosować w czasie karmienia piersią jedynie po dokonaniu przez lekarza prowadzącego oceny stosunku korzyści do ryzyka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej notowanymi polekowymi działaniami niepożądanymi są biegunka, nudności i wymioty. Niżej podano działania niepożądane opisane w trakcie badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:
bardzo często (≥1/10)
często (≥1/100 do <1/10)
niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
rzadko (≥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 niewrażliwych bakterii	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Przemijająca leukopenia (w tym neutropenia)	Rzadko
Małopłytkowość	Rzadko
Przemijająca agranulocytoza	Częstość nieznana
Niedokrwistość hemolityczna	Częstość nieznana
Wydłużenie czasu krwawienia i czasu protrombinowego[1]	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego[10]	
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Anafilaksja	Częstość nieznana
Zespół choroby posurowiczej	Częstość nieznana
Alergiczne zapalenie naczyń	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Przemijająca nadmierna ruchliwość	Częstość nieznana
Drgawki[2]	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
Biegunka	Często
Nudności[3]	Często
Wymioty	Często
Niestrawność	Niezbyt często
Zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyku[4]	Częstość nieznana
Czarny język włochaty	Częstość nieznana
Przebarwienia zębów[11]	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT[5]	Niezbyt często
Zapalenie wątroby[6]	Częstość nieznana

Żółtaczka cholestatyczna[6]	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej[7]	
Wysypka skórna	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często
Pokrzywka	Niezbyt często
Rumień wielopostaciowy	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana
Toksyczne martwicze oddzielanie naskórka	Częstość nieznana
Pęcherzowe złuszczające zapalenie skóry	Częstość nieznana
Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)[9]	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Śródmiąższowe zapalenie nerek	Częstość nieznana
Krystaluria[8]	Częstość nieznana

[1] Patrz punkt 4.4
[2] Patrz punkt 4.4
[3] Nudności są częściej związane ze stosowaniem większych dawek doustnych. Jeśli występują objawy ze strony przewodu pokarmowego, można je zmniejszyć, przyjmując amoksycylinę z kwasem klawulanowym na początku posiłku.
[4] W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie okrężnicy (patrz punkt 4.4).
[5] U pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi notowano umiarkowane zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT, ale znaczenie tej obserwacji nie jest znane.
[6] Takie zdarzenia notowano podczas stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4).
[7] Jeśli wystąpią objawy alergicznego zapalenia skóry, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).
[8] Patrz punkt 4.9
[9] Patrz punkt 4.4
[10] Patrz punkty 4.3 i 4.4
[11] Bardzo rzadko opisywano powierzchowne przebarwienia zębów u dzieci. Odpowiednia higiena jamy ustnej może pomóc zapobiec przebarwieniom, gdyż można je zwykle usunąć podczas szczotkowania.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe 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 leku mogą wystąpić drgawki.

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

Leczenie zatrucia
Objawy ze strony przewodu pokarmowego można leczyć objawowo, zwracajac uwagę na równowagę wodno-elektrolitową.

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można usunąć z krążenia metodą 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) w szlaku biosyntezy peptydoglikanu, stanowiącego integralny element strukturalny ściany komórkowej bakterii. 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 oporne bakterie, dlatego zakres działania samej amoksycyliny nie obejmuje organizmów wytwarzających te enzymy.

Kwas klawulanowy jest związkiem beta-laktamowym o budowie podobnej do penicylin. Unieczynnia niektóre beta-laktamazy, zapobiegajac w ten sposób unieczynnieniu amoksycyliny. Sam kwas klawulanowy nie wykazuje znaczącego klinicznie działania przeciwbakteryjnego.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Czas, w którym stężenie leku utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia hamującego (T>MIC) jest uznany 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 przyczyniać się do jej powstania, zwłaszcza u bakterii Gram-ujemnych.

Stężenia graniczne
Wartości graniczne MIC dla amoksycyliny z kwasem klawulanowym zostały określone przez European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Drobnoustrój	Wartości graniczne (µg/ml)		
	Wrażliwy	Średnio wrażliwy	Oporny
Haemophilus influenzae[1]	≤1	-	>1
Moraxella catharrhalis[1]	≤1	-	>1
Staphylococcus aureus[2]	≤2	-	>2
Gronkowce koagulazo-ujemne[2]	≤0,25	-	>0,25
Enterococcus[1]	≤4	8	>8
Streptococcus A, B, C, G[5]	≤0,25	-	>0,25
Streptococcus pneumoniae[3]	≤0,5	1-2	>2
Enterobacteriaceae[1,4]	-	-	>8
Beztlenowe bakterie Gram-ujemne[1]	≤4	8	>8
Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie[1]	≤4	8	>8
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem bakterii[1]	≤2	4-8	>8

[1]Opisywane wartości dotyczą stężeń amoksycyliny. Na potrzeby badania wrażliwości stężenie kwasu klawulanowego ustalono na poziomie 2 mg/l.
[2] Opisywane wartości dotyczą stężeń oksacyliny.
[3] Wartości graniczne podane w tabeli opierają się na wartościach dla ampicyliny.
[4] Wartości graniczne dla szczepów opornych (R>8 mg/l) zapewniają, że wszystkie wyizolowane szczepy, w których występują mechanizmy oporności są określane jako oporne.
[5] Wartości graniczne podane w tabeli oparte są na wartościach granicznych penicyliny benzylowej.

Rozpowszechnienie oporności wybranych gatunków drobnoustrojów może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Dla oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.

Gatunki zwykle wrażliwe
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie *Enterococcus faecalis* *Gardnerella vaginalis* *Staphylococcus aureus* (wrażliwe na metycylinę) £ Gronkowce koagulazo-ujemne (wrażliwe na metycylinę) *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae*[1] *Streptococcus pyogenes* i inne paciorkowce beta-hemolizujące Grupa *Streptococcus viridans* Tlenowe bakterie Gram-ujemne *Capnocytophaga spp.* *Eikenella corrodens* *Haemophilus influenzae*[2] *Moraxella catarrhalis* *Pasteurella multocida* Bakterie beztlenowe *Bacteroides fragilis* *Fusobacterium nucleatum* *Prevotella spp.*
Gatunki, w których może wystąpić problem oporności nabytej
Tlenowe bakterie Gram-dodatnie *Enterococcus faecium* $ 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. *Stenotrophomonas maltophilia*
Inne drobnoustroje *Chlamydophila pneumoniae* *Chlamydophila psittaci* *Coxiella burnetti* *Mycoplasma pneumoniae*
$ Naturalna pośrednia wrażliwość przy braku nabytego mechanizmu oporności. £ Wszystkie gronkowce oporne na metycylinę są oporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym [1] Zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae* oporne na penicylinę nie należy leczyć amoksycyliną z kwasem klawulanowym w tej postaci (patrz punkty 4.2 i 4.4). [2] W niektórych krajach UE szczepy ze zmniejszoną wrażliwością występują z częstością większą niż 10%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amoksycylina i kwas klawulanowy są całkowicie zdysocjowane w roztworach wodnych w fizjologicznym pH. Obie substancje czynne są szybko i dobrze wchłaniane po podaniu doustnym. Wchłanianie amoksycyliny z kwasem klawulanowym jest najlepsze po przyjęciu na początku posiłku. Po podaniu doustnym dostepność biologiczna amoksycyliny i kwasu klawulanowego wynosi około 70%. Profil stężeń obu substancji w osoczu jest zbliżony, a czas do uzyskania największego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi w każdym przypadku około 1 godziny.

Niżej przedstawiono parametry farmakokinetyczne wyznaczone w badaniu, w którym grupom zdrowych ochotników podawano na czczo tabletki amoksycyliny z kwasem klawulanowym w dawce 500 mg + 125 mg trzy razy na dobę.

Średnie (±SD) wartości parametrów farmakokinetycznych					
Podane substancje czynne	Dawka	C_{max}	T_{max}*	$AUC_{(0\text{-}24\ h)}$	$T_{1/2}$
	(mg)	(µg/ml)	(h)	(µg·h/ml)	(h)
Amoksycylina					
AMX/CA 500 mg + 125 mg	500	7,19 ±2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ±8,87	1,15 ±0,20
Kwas klawulanowy					
AMX/CA 500 mg + 125 mg	125	2,40 ±0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ±3,86	0,98 ±0,12
AMX – amoksycylina, CA – kwas klawulanowy * mediana (zakres)					

Stężenia amoksycyliny i kwasu klawulanowego w surowicy uzyskiwane po podaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym są podobne do stężeń uzyskiwanych po doustnym podaniu równoważnych dawek amoksycyliny lub kwasu klawulanowego osobno.

Dystrybucja

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

Po podaniu dożylnym zarówno amoksycyklinę, jak i kwas klawulanowy wykryto w pęcherzyku żółciowym, tkankach jamy brzusznej, skórze, tkance tłuszczowej, mięśniach, płynie stawowym, 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, tak jak większość penicylin, można wykryć w mleku kobiecym. W mleku kobiecym 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 w moczu w postaci nieaktywnego kwasu penicylinowego, w ilościach odpowiadających 10 do 25% dawki początkowej. U ludzi kwas klawulanowy jest w znacznym stopniu metabolizowany i wydalany w moczu oraz z kałem, a także w postaci dwutlenku węgla w wydychanym powietrzu.

Wydalanie

Główną drogą wydalania amoksycyliny są nerki, podczas gdy 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 1 godziny, a średni klirens całkowity około 25 l/godzinę. Około 60-70% amoksycyliny i około 40-65% kwasu klawulanowego jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu w ciągu 6 pierwszych godzin od podania tabletek Curam w pojedynczej dawce wynoszącej 250 mg + 125 mg lub 500 mg + 125 mg. W różnych badaniach wykazano, że wydalanie nerkowe w czasie 24 godzin wynosi 50-85% dla amoksycyliny i 27-60% dla kwasu klawulanowego. Największe ilości kwasu klawulanowego wydalane są w ciągu pierwszych 2 godzin od podania.

Jednoczesne podanie probenecydu opóźnia wydalanie amoksycyliny, ale nie opóźnia wydalania nerkowego 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 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 osób w podeszłym wieku prawdopodobieństwo zmniejszonej czynności nerek jest większe, dlatego należy starannie dobierać dawkę i przydatne może być kontrolowanie czynności nerek.

Płeć

Po podaniu doustnym amoksycyliny z kwasem klawulanowym zdrowym mężczyznom i kobietom nie stwierdzono istotnego wpływu płci na farmakokinetykę żadnej z substancji czynnych produktu.

Zaburzenia czynności nerek

Całkowity klirens surowiczy amoksycyliny z kwasem klawulanowym zmniejsza się proporcjonalnie do zmniejszajacej się wydolności nerek. Zmniejszenie klirensu leku jest wyraźniejsze dla amoksycyliny niż dla kwasu klawulanowego, gdyż większa część amoksycyliny wydalana jest przez nerki. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy dobierać takie dawki, aby zapobiegać niepożądanej kumulacji amoksycyliny jednocześnie zachowując odpowiednie stężenia kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy podczas ustalania dawek zachować ostrożność, konrolując regularnie czynność wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Nie przeprowadzono badań rakotwórczego działania produktu Curam ani jego składników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Aromat cytrynowy sproszkowany
Aromat brzoskwiniowo-morelowy sproszkowany
Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu cytrynian bezwodny
Aspartam
Talk
Aromat pomarańczowy
Guma guar
Krzemu dwutlenek strącony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła i wilgoci.
Przygotowaną zawiesinę można przechowywać 7 dni w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego w tekturowym pudełku, zawierająca 7,5 g proszku do sporządzenia 60 ml zawiesiny doustnej lub 12,5 g proszku do sporządzenia 100 ml zawiesiny doustnej.

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

Przed zastosowaniem należy sprawdzić, czy zabezpieczenie butelki nie zostało naruszone. Wstrząsnąć butelką, aby poruszyć proszek. Dodać podaną niżej ilość przegotowanej, wystudzonej wody, zamknąć butelkę, odwrócić i mocno wstrząsnąć.

Objętość dodanej wody [ml]	Końcowa objętość zawiesiny
54	60 ml
90	100 ml

Można również dodać do butelki tyle wody, aby sięgała prawie do kreski zaznaczonej na etykiecie, zamknąć butelkę, odwrócić i dokładnie wstrząsnąć. Uzupełnić wodą dokładnie do kreski, ponownie zamknąć butelkę, odwrócić i mocno wstrząsnąć.

Przed każdym użyciem butelkę należy silnie wstrząsnąć.
Po każdym użyciu butelkę należy dokładnie zamknąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1A Pharma GmbH
Keltenring 1+3
82041 Oberhaching, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4510

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ORAZ DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA

29.10.1999/02.12.2004/03.11.2005/20.10.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO