

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Recute, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera amoksycylinę trójwodną w ilości odpowiadającej 875 mg amoksycyliny oraz potasu klawulanian w ilości odpowiadającej 125 mg kwasu klawulanowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z wytłoczoną literą A na jednej stronie i linią ułatwiającą podział między cyframi 6 i 5 na drugiej.

Linia służy jedynie do podziału w celu łatwiejszego połykania, nie zaś do podziału na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Recute jest wskazany do leczenia następujących zakażeń u dzieci i dorosłych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1):

- Ostre bakteryjne zapalenie zatok (odpowiednio rozpoznane).
- Ostre zapalenie ucha środkowego.
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (odpowiednio rozpoznane).
- Pozaszpitalne zapalenie płuc.
- Zapalenie pęcherza moczowego.
- Odmiedniczkowe zapalenie nerek.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębny z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej.
- Zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie kości i szpiku.

Należy uwzględnić 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.

Określając dawkę produktu Recute 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.

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

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Produkt dawkowany dwa razy na dobę, zgodnie z poniższymi instrukcjami, umożliwia podanie całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1750 mg amoksycyliny i 250 mg kwasu klawulanowego. Produkt dawkowany trzy razy na dobę, zgodnie z poniższymi instrukcjami, umożliwia podanie całkowitej dawki dobowej wynoszącej 2625 mg amoksycyliny i 375 mg kwasu klawulanowego.

Dzieci o masie ciała < 40 kg

Produkt dawkowany jak zalecono poniżej, umożliwia podanie maksymalnej dawki dobowej wynoszącej od 1000 do 2800 mg amoksycyliny i od 143 do 400 mg kwasu klawulanowego.

W razie konieczności podania większych dobowych dawek amoksycyliny, należy zastosować inną postać amoksycyliny z kwasem klawulanowym, aby uniknąć niepotrzebnego podania dużej dobowej dawki kwasu klawulanowego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Czas prowadzenia terapii powinien być określany na podstawie odpowiedzi pacjenta na leczenie. Niektóre zakażenia (np. zapalenie szpiku kostnego) wymagają dłuższego okresu leczenia. Nie należy przedłużać terapii ponad 14 dni bez powtórnej kontroli stanu zdrowia pacjenta (patrz punkt 4.4 odnośnie przedłużonego leczenia).

Dorośli i dzieci o masie ciała ≥ 40 kg

Dawki zalecane:

- Dawka zwykle stosowana (dla wszystkich wskazań): 875 mg + 125 mg dwa razy na dobę.
- Większa dawka (w szczególności w przypadku zakażeń, takich jak zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenia dróg moczowych): 875 mg + 125 mg trzy razy na dobę.

Dzieci o masie ciała < 40 kg

Dawki zalecane:

- 25 mg + 3,6 mg/kg mc. na dobę do 45 mg + 6,4 mg/kg mc. na dobę, podawane w dwóch dawkach podzielonych.
- W przypadku niektórych zakażeń (na przykład zapalenia ucha środkowego, zapalenia zatok i zakażeń dolnych dróg oddechowych) można rozważyć podanie dawek do 70 mg + 10 mg/kg mc. na dobę w dwóch dawkach podzielonych.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w stosunku 7:1 w dawce powyżej 45 mg + 6,4 mg/kg mc. na dobę u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktów leczniczych zawierających amoksycylinę i kwas klawulanowy w stosunku 7:1 w przypadku pacjentów w wieku poniżej 2 miesięcy. W związku z tym w tej grupie pacjentów nie można podać zaleceń odnośnie dawkowania.

Osoby w wieku podeszłym

Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny (C_{Cr}) większym niż 30 ml/min.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min nie zaleca się stosowania produktów zawierających amoksycylinę z kwasem klawulanowym, w których stosunek amoksycyliny do kwasu klawulanowego wynosi 7:1, dlatego nie są dostępne zalecenia dotyczące modyfikacji dawki.

Zaburzenie czynności wątroby

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Recute jest przeznaczony do podawania doustnego.

Podawać na początku posiłku w celu zmniejszenia do minimum ryzyka nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego oraz zoptymalizowania wchłaniania amoksycyliny z kwasem klawulanowym.

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 (tj. cefalosporynę, karbapenem lub monobaktam).
- Wystąpienie w przeszłości żółtaczki 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 przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący występowania u pacjenta w przeszłości reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne antybiotyki beta-laktamowe (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Notowano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości (anafilaktoidalnych), sporadycznie śmiertelnych, u pacjentów leczonych penicylinami. Możliwość wystąpienia takich reakcji jest większa u osób, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny oraz u osób z chorobami atopowymi. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy przerwać leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym i wdrożyć alternatywny stosowny sposób leczenia.

Jeśli jest pewne, że przyczyną zakażenia są drobnoustroje wrażliwe na amoksycylinę, należy rozważyć zamianę stosowanego połączenia amoksycyliny z kwasem klawulanowym na samą amoksycylinę, zgodnie z oficjalnymi wytycznymi.

Jeśli istnieje ryzyko, że oporność przypuszczalnego drobnoustroju na antybiotyki beta-laktamowe nie jest wywołana przez beta-laktamazy wrażliwe na hamujące działanie kwasu klawulanowego, to nie należy stosować produktu leczniczego Recute. Nie należy stosować tego produktu w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* odporne na penicylinę.

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

Jeśli podejrzewa się mononukleozę zakaźną, należy unikać stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym, ponieważ u pacjentów z mononukleozą zakaźną występowały odropodobne wysypki związane ze stosowaniem 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. AGEP) (patrz punkt 4.8). Jeśli taka reakcja wystąpi, konieczne jest odstawienie produktu Recute, a podawanie amoksycyliny kiedykolwiek w przyszłości 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 przeważnie u pacjentów płci męskiej i w podeszłym wieku, i mogą być związane z przedłużającym się leczeniem. Zdarzenia takie bardzo rzadko obserwowano u dzieci. We wszystkich grupach pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe zwykle pojawiają się podczas leczenia lub tuż po jego zakończeniu, ale w niektórych przypadkach mogą nie być widoczne przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia. Są one zazwyczaj odwracalne. Zdarzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, w krańcowo rzadkich przypadkach notowano zgony. Prawie zawsze występowały one u pacjentów z ciężkim schorzeniem podstawowym lub jednocześnie przyjmujących inne 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 wzięcie pod uwagę tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpiła biegunka w trakcie lub po zakończeniu podawania jakiegokolwiek antybiotyku. Jeśli wystąpi zapalenie jelita grubego związane z antybiotykiem, należy natychmiast odstać produkt Recute, przeprowadzić badanie lekarskie pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji stosowanie środków hamujących perystaltykę jelit jest przeciwwskazane.

W czasie długotrwałego leczenia zaleca się okresowe badania czynności narządów, w tym nerek, wątroby i układu krwiotwórczego.

U pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym rzadko notowano wydłużanie się czasu protrombinowego. Podczas jednoczesnego stosowania leków zmniejszających krzepliwość krwi należy prowadzić odpowiednie kontrole. Może być konieczna modyfikacja dawek leków przeciwzakrzepowych w celu utrzymania właściwego zmniejszenia krzepliwości krwi (patrz punkty 4.5 i 4.8).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować do stopnia niewydolności (patrz punkt 4.2).

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

Jeśli w czasie leczenia amoksycyliną oznacza się glukozę w moczu, zaleca się użycie metody enzymatycznej z zastosowaniem oksydazy glukozowej, ponieważ zastosowanie nieenzymatycznych metod oznaczania glukozy może prowadzić do występowania fałszywie dodatnich wyników.

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

Odnotowywano pozytywne wyniki testu Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA 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 polifuranów z testem Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Z tego względu interpretacji pozytywnych wyników testu u pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy dokonywać uważnie i potwierdzić innymi metodami diagnostycznymi.

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

Metotreksat

Penicyliny mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu powodując potencjalne zwiększenie toksyczności.

Probenecyd

Jednoczesne stosowanie probenecydu nie jest zalecane. Probenecyd zmniejsza nerkowe wydzielanie kanalikowe amoksycyliny. Jednoczesne stosowanie probenecydu może powodować zwiększone i długo utrzymujące się stężenie we krwi amoksycyliny, ale nie kwasu klawulanowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodkowy lub płodowy, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Dane uzyskane u ograniczonej liczby kobiet, które przyjmowały amoksycylinę z kwasem klawulanowym w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych. W pojedynczym badaniu u kobiet z przedterminowym, przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego donoszono, że zapobiegawcze leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym może być związane ze zwiększonym ryzykiem martwiczego zapalenia jelit u noworodków. Należy unikać stosowania produktu leczniczego w ciąży, chyba że lekarz uzna to za konieczne.

Karmienie piersią

Amoksycylina i kwas klawulanowy są wydzielane do mleka kobiecego (nieznany jest wpływ kwasu klawulanowego na niemowlę), w związku z czym możliwe jest wystąpienie biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych niemowlęcia. Jeśli powyższa sytuacja wystąpi, może być konieczne przerwanie karmienia piersią.

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można stosować w czasie karmienia piersią jedynie po przeprowadzeniu przez lekarza prowadzącego oceny stosunku korzyści do ryzyka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu 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 zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są biegunka, nudności i wymioty.

Działania niepożądane opisane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Następujące zasady zostały przyjęte przy sporządzaniu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych:

bardzo często ($\geq 1/10$);

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);

bardzo rzadko ($< 1/10000$);

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>	
Kandydoza skóry i błon śluzowych	Często
Nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	
Przemijająca leukopenia (w tym neutropenia)	Rzadko
Trombocytopenia	Rzadko
Przemijająca agranulocytoza	Częstość nieznana
Niedokrwistość hemolityczna	Częstość nieznana
Wydłużony czas krwawienia i czas protrombinowy ¹	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia układu immunologicznego¹⁰</u>	
Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana
Anafilaksja	Częstość nieznana
Zespół choroby posurowiczej	Częstość nieznana
Alergiczne zapalenie naczyń	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Bóle głowy	Niezbyt często
Przemijająca nadaktywność	Częstość nieznana
Drgawki ²	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	
Biegunka	Bardzo często
Nudności ³	Często
Wymioty	Często
Niestrawność	Niezbyt często
Związane z antybiotykiem zapalenie jelita grubego ⁴	Częstość nieznana

Rogowacenie czarne brodawek nitkowatych języka	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	
Zwiększenie aktywności AspAT i (lub) AlAT ⁵	Niezbyt często
Zapalenie wątroby ⁶	Częstość nieznana
Żółtaczka cholestatyczna ⁶	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej⁷</u>	
Wysypka skórna	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często
Pokrzywka	Niezbyt często
Rumień wielopostaciowy	Rzadko
Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana
Martwica toksyczno-rozplywna naskórka	Częstość nieznana
Pęcherzowe złuszczone zapalenie skóry	Częstość nieznana
Ostra uogólniona osutka kropkowa (AGEP) ⁹	Częstość nieznana
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	
Śródmiąższowe zapalenie nerek	Częstość nieznana
Krystaluria ⁸	Częstość nieznana
¹ Patrz punkt 4.4. ² Patrz punkt 4.4. ³ Nudności są często związane z większymi dawkami doustnymi. Jeśli reakcje ze strony przewodu pokarmowego są widoczne, można je złagodzić przyjmując amoksycylinę z kwasem klawulanowym na początku posiłku. ⁴ W tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4). ⁵ Umiarkowane zwiększenie AspAT i (lub) AlAT obserwowano u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi, ale istotność tych obserwacji nie jest znana. ⁶ Te zdarzenia zauważono w przypadku stosowania innych penicylin i cefalosporyn (patrz punkt 4.4). ⁷ Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek skórnej reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). ⁸ Patrz punkt 4.9. ⁹ Patrz punkt 4.4. ¹⁰ Patrz punkty 4.3 i 4.4.	

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania

Mogą wystąpić objawy ze strony przewodu pokarmowego i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej. Obserwowano tworzenie się kryształków amoksycyliny w moczu, w niektórych przypadkach prowadzące do niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

Drgawki mogą wystąpić u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących duże dawki.

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

Leczenie zatrucia

Objawy ze strony przewodu pokarmowego można leczyć objawowo, ze zwróceniem szczególnej uwagi na równowagę wodno-elektrolitową.

Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można usunąć z krążenia metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: połączenia penicylin z inhibitorami beta-laktamazy.
Kod ATC J01CR 02.

Mechanizm działania

Amoksycylina jest półsyntetyczną penicyliną (antybiotyk beta-laktamowy), która hamuje jeden lub więcej enzymów (często zwanych białkami wiążącymi penicylinę, *ang. PBP*) w szlaku biosyntezy bakteryjnego peptydoglikanu, będącego integralnym strukturalnym składnikiem ściany komórki bakteryjnej. Zahamowanie syntezy peptydoglikanu prowadzi do osłabienia ściany komórkowej, po czym następuje zazwyczaj liza komórki i śmierć bakterii.

Amoksycylina podlega rozkładowi przez beta-laktamazy wytwarzane przez odporne bakterie i dlatego zakres działania samej amoksycyliny nie obejmuje organizmów, które wytwarzają te enzymy.

Kwas klawulanowy jest beta-laktamem o budowie podobnej do penicylin. Inaktywuje niektóre beta-laktamazy, co zapobiega unieczynnieniu amoksycyliny. Sam kwas klawulanowy nie wywiera klinicznie użytecznego działania przeciwbakteryjnego.

Związek między farmakokinetyką a farmakodynamiką

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

Mechanizmy oporności

Istnieją dwa główne mechanizmy oporności na amoksycylinę z kwasem klawulanowym:

- Unieczynnienie przez beta-laktamazy bakteryjne, które nie są hamowane przez kwas klawulanowy w tym klasy B, C i D.
- Zmiana struktury PBP, co zmniejsza powinowactwo leku przeciwbakteryjnego do miejsca docelowego.

Nieprzepuszczalność błony komórkowej bakterii lub mechanizmy pompy wyrzutowej mogą wywoływać oporność bakterii lub przyczyniać się do jej wystąpienia, szczególnie u bakterii Gram-ujemnych.

Wartości graniczne

Wartości graniczne MIC amoksycyliny z kwasem klawulanowym zostały określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) EUCAST.

Organizm	Wartości graniczne wrażliwości (µg/ml)		
	Wrażliwy	Pośredni	Oporny
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Gronkowce koagulazo-ujemne ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8

<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
Bakterie beztlenowe Gram-ujemne ¹	≤ 4	8	> 8
Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie ¹	≤ 4	8	> 8
Wartości graniczne wrażliwości niezwiązane z gatunkiem ¹	≤ 2	4-8	> 8
¹ Podane wartości dotyczą stężeń amoksycyliny. Na potrzeby badania wrażliwości stężenie kwasu klawulanowego zostało ustalone na poziomie 2 mg/l. ² Podane wartości dotyczą stężeń oksacyliny. ³ Wartości graniczne podane w tabeli opierają się na wartościach granicznych dla ampicyliny. ⁴ Wartości graniczne dla szczepów opornych R > 8 mg/1 zapewniają, że wszystkie wyizolowane szczepy, w których występują mechanizmy oporności, są określane jako odporne. ⁵ Wartości graniczne w tabeli są oparte na wartościach granicznych penicyliny benzylowej.			

Występowanie oporności może wykazywać zróżnicowanie geograficzne i czasowe w przypadku niektórych gatunków; wskazane jest uzyskanie informacji lokalnych, w szczególności przy leczeniu zakażeń ciężkich. Zależnie od potrzeb należy uzyskać poradę eksperta w przypadku, gdy lokalne występowanie oporności powoduje, że użyteczność produktu leczniczego w niektórych zakażeniach jest wątpliwa.

Szczepy zazwyczaj wrażliwe
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę)§ Gronkowce koagulazo-ujemne (wrażliwe na metycylinę) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i inne paciorkowce beta-hemolizujące Grupa <i>Streptococcus viridans</i> Bakterie tlenowe Gram-ujemne <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i> Bakterie beztlenowe <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Gatunki, w przypadku których może występować oporność nabyta
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie <i>Enterococcus faecium</i> § Bakterie tlenowe Gram-ujemne <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>

Organizmy pierwotnie odporne
Bakterie tlenowe Gram-ujemne <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Inne bakterie <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Naturalna pośrednia wrażliwość i brak nabytego mechanizmu oporności. £ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym. ¹ Stosowanie tej postaci amoksycyliny z kwasem klawulanowym może nie być właściwe w leczeniu zakażeń opornego na penicylinę <i>Streptococcus pneumoniae</i> (patrz punkty 4.2 i 4.4). ² W niektórych krajach UE zgłaszano występowanie szczepów o zmniejszonej wrażliwości u więcej niż 10% szczepów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amoksycylina i kwas klawulanowy są całkowicie zdysocjowane w roztworze wodnym w pH fizjologicznym. Obie substancje ulegają wchłanianiu szybko i w dużym stopniu po podaniu drogą doustną. Najlepsze wchłanianie amoksycyliny z kwasem klawulanowym uzyskuje się, kiedy produkt leczniczy jest przyjmowany na początku posiłku. Dostępność biologiczna amoksycyliny i kwasu klawulanowego po podaniu doustnym wynosi w przybliżeniu 70%. Profile obu substancji w osoczu są podobne, zaś czas do chwili wystąpienia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wynosi w każdym przypadku w przybliżeniu jedną godzinę.

Poniżej przedstawiono wyniki farmakokinetyczne z badań, w których amoksycylina z kwasem klawulanowym (tabletki 875 mg + 125 mg dwa razy na dobę) była podawana na czczo grupom zdrowych ochotników.

Średnie ($\pm$ SD) parametry farmakokinetyczne					
Podana dawka substancji czynnej lub czynnych	Dawka (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max}^* (h)	AUC _(0-24h) (μ g.h/ml)	T 1/2 (h)
Amoksycylina					
AMX/CA 875/125mg	875	11,64 $\pm$ 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 $\pm$ 12,31	1,19 $\pm$ 0,21
Kwas klawulanowy					
AMX/CA 875/125mg	125	2,18 $\pm$ 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 $\pm$ 3,04	0,96 $\pm$ 0,12
AMX – amoksycylina, CA – kwas klawulanowy					
* Mediana (zakres)					

Stężenie amoksycyliny i kwasu klawulanowego uzyskiwane po podaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym jest podobne do uzyskiwanego po podaniu równoważnych dawek samej amoksycyliny lub samego kwasu klawulanowego drogą doustną.

Dystrybucja

Amoksycylina wiąże się z białkami krwi w 18%, a kwas klawulanowy w 25%. 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 wykryto zarówno amoksycylinę, jak i kwas klawulanowy w pęcherzyku żółciowym, w tkankach narządów jamy brzusznej, skórze, tkance tłuszczowej, mięśniach, w płynie maziowym, płynie otrzewnowym, żółci i ropy. Amoksycylina słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na znaczącą retencję tkankową pochodnych żadnego 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).

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

Metabolizm

Amoksycylina jest częściowo wydalana z moczem w postaci nieczynnego kwasu penicylinowego w ilościach równoważnych do 10–25% początkowej dawki amoksycyliny. Kwas klawulanowy u ludzi jest w dużym stopniu metabolizowany i wydalany z moczem i kałem oraz jako dwutlenek węgla w wydychanym powietrzu.

Eliminacja

Główną drogą wydalania amoksycyliny są nerki, zaś kwas klawulanowy jest wydalany zarówno przez nerki, jak i w mechanizmie pozanerkowym.

U osób zdrowych średni okres półtrwania w fazie eliminacji amoksycyliny z kwasem klawulanowym wynosi około 1 godziny, a średni klirens całkowity około 25 l/h. Około 60 do 70% amoksycyliny i około 40 do 65% kwasu klawulanowego jest wydalone w postaci niezmienionej w czasie pierwszych 6 godzin od momentu podania pojedynczej dawki amoksycyliny z kwasem klawulanowym (tabletki 250 mg/125 mg lub 500 mg/125 mg). W różnych badaniach stwierdzono, że w okresie 24 godzin 50-85% amoksycyliny i 27-60% kwasu klawulanowego było wydalone z moczem. Największa ilość kwasu klawulanowego była wydalana w ciągu pierwszych dwóch godzin po podaniu.

Jednoczesne podanie probenecydu opóźnia wydalanie amoksycyliny, ale nie opóźnia nerkowego wydalania kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.5).

Wiek

Okres półtrwania amoksycyliny w fazie eliminacji u dzieci w wieku od 3 miesięcy do 2 lat nie różni się od wartości uzyskiwanych u dzieci starszych i u dorosłych. Produktu leczniczego nie należy podawać częściej niż dwa razy na dobę z powodu niedojrzałości nerkowej drogi wydalania u bardzo małych dzieci (w tym u wcześniaków) w pierwszym tygodniu życia. U pacjentów w podeszłym wieku prawdopodobieństwo zmniejszonej czynności nerek jest większe, dlatego należy starannie dobierać dawki i przydatne może być monitorowanie czynności nerek.

Płeć

Stosując amoksycylinę z kwasem klawulanowym u zdrowych osób płci męskiej i żeńskiej stwierdzono, że płeć nie ma znacznego wpływu na farmakokinetykę amoksycyliny i kwasu klawulanowego.

Zaburzenie czynności nerek

Całkowity klirens surowiczy amoksycyliny z kwasem klawulanowym zmniejsza się proporcjonalnie do zmniejszającej się wydolności nerek. Dla amoksycyliny zmniejszenie klirensu produktu leczniczego jest wyraźniejsze 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 niepożądaną kumulacji amoksycyliny jednocześnie zachowując odpowiednie stężenia kwasu klawulanowego (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości amoksycyliny z kwasem klawulanowym lub składników produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka:

Hypromeloza 5 cP
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)
Hypromeloza 15 cP

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w blistry (PA/Aluminium/PVC/Aluminium) w pudełku tekturowym.

Wielkości opakowań: 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 25, 30, 35, 40, 50, 100, 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

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

Pozwolenie nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO