

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Penlac przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Mimo, że zdecydowana większość bakterii jest nieszkodliwa lub korzystna dla człowieka, niektóre bakterie są chorobotwórcze i wywołują choroby u ludzi. Bakterie te namnażają się szybko w organizmie człowieka i produkują związki/substancje zwane toksynami, które mogą powodować uszkodzenia tkanek i sprawiać, że ludzie chorują. Amoksycylina z kwasem klawulanowym to antybiotyk złożony z dwóch substancji leczniczych stosowany w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych. Amoksycylina należy do grupy leków zwanych "penicylinami", które działają poprzez zatrzymanie wzrostu bakterii ale czasem bakterie mogą powodować dezaktywację amoksycyliny. Kwas klawulanowy należy do grupy leków zwanych inhibitorami beta-laktamazy; uniemożliwia bakteriom unieczynnienie amoksycyliny. Antybiotyki nie działają w przypadku zakażeń wirusowych.

Proponowane wskazania dla amoksycyliny z kwasem klawulanowym to ostre bakteryjne zapalenie zatok (zapalenie wypełnionych powietrzem przestrzeni otaczających jamę nosową), ostre zapalenie ucha środkowego (bakteryjne zakażenie ucha środkowego), zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (zapalenie oskrzeli), poza szpitalne zapalenie płuc, zapalenie pęcherza moczowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek (zapalenie nerek), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w szczególności zapalenie podskórnej tkanki łącznej), ukąszenia zwierząt i duży ropień zęba rozprzestrzeniający się do tkanki łącznej oraz zakażenia kości i / lub stawów, w szczególności zapalenie kości i szpiku (zapalenie kości wywołane zakażeniem).

Czasami zakażenia wywołane przez bakterie nie ustępują po zastosowaniu antybiotyku. Jedną z najczęstszych przyczyn takiej sytuacji jest fakt, że bakterie wywołujące zakażenia są odporne na stosowane antybiotyki. Z tego powodu połączenie amoksycyliny z kwasem klawulanowym powinny być stosowane jedynie do leczenia zakażeń wywoływanych przez bakterie wrażliwe na działanie tego antybiotyku. Minimalne stężenie hamujące graniczne dla amoksycyliny z kwasem klawulanowym jest określone przez Europejską Komisję Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing- EUCAST). Częstość występowania oporności może być zmienna w zależności od położenia geograficznego i czasu dla wybranych gatunków, lokalne (krajowe, regionalne) informacje o oporności są pożądane, szczególnie podczas leczenia poważnych zakażeń. Bakterie stają się odporne na antybiotyki z wielu powodów. Rozważne stosowanie antybiotyków może pomóc w zmniejszeniu ryzyka, że bakterie stają się odporne na ich działanie: stosowanie odpowiedniej dawki, odpowiedniego czasu i liczby dni (zakończenie cyklu leczenia i nie stosowanie antybiotyków przepisanych innej osobie).

Trudna do oszacowania jest liczba pacjentów stosujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym, ponieważ jest wiele różnych wskazań w których mogą one być stosowane.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Według Ferris (2009) antybiotykoterapia w leczeniu ostrego bakteryjnego zapalenia zatok jest zwykle empiryczna, skierowana przeciw wszystkim patogenom. Pierwszym wyborem są antybiotyki pierwszego rzutu w tym amoksycylina (Holten et al., 2000). Drugim wyborem są antybiotyki drugiego rzutu w tym nowsze makrolidy: klarytromycyna, azytromycyna lub amoksycylina z kwasem klawulanowym. U pacjentów z niepowikłanym ostrym zapaleniem zatok, mniej kosztowne leki pierwszego rzutu wydają się być równie skuteczne, jak bardziej kosztowne leki drugiego rzutu (Ferris 2009). Jednakże, zgodnie z Wald et al. (2013) amoksycylina z lub bez kwasu klawulanowego jest stosowana w pierwszej linii leczenia ostrego bakteryjnego zapalenia zatok. Karageorgopoulos et al. (2008) przeprowadził randomizowaną metaanalizę badań porównując skuteczność i bezpieczeństwo antybiotyków beta-laktamowych stosowanych w ostrym bakteryjnym zapaleniu zatok i stwierdził, że nie ma statystycznie istotnej różnicy między stosowaniem fluorochinolonów i amoksycyliny z kwasem klawulanowym.

W sytuacjach klinicznych, w których istnieje zwiększony rozwój organizmów produkujących beta-laktamazy, amoksycylina z kwasem klawulanowym mogą być pierwszym wyborem przy leczeniu zapalenia ucha środkowego, zapalenia zatok, zapalenia oskrzeli, infekcji dróg moczowych, infekcji skóry i tkanki miękkiej. Ze względu na działanie na bakterie beztlenowe amoksycylina z kwasem klawulanowym są doskonałe w leczeniu infekcji spowodowanych ukąszeniami (Holten et al., 2000). Ponadto amoksycylina z kwasem klawulanowym są jednym z preferowanych sposobów leczenia zapalenia pęcherza moczowego, według Ferris i in. (2009). Proponowane wskazanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym 500 mg/125 mg i 875 mg/125 mg to także ostre zapalenie ucha środkowego.

Według Pichichero (2013) amoksycylina z kwasem klawulanowym w dużych dawkach będą preferowanym sposobem leczenia ostrego zapalenia ucha środkowego. Ponadto, zgodnie z Holten et al. (2000) dowody opisane w literaturze wspierają wybór amoksycyliny jako antybiotykoterapii pierwszego rzutu w ostrym zapaleniu ucha środkowego. Leki alternatywne, takie jak amoksycylina z kwasem klawulanowym, trimetoprim-sulfametoksazol i cefuroksym aksetylu mogą być stosowane do leczenia zakażeń opornych. Antybiotyki są nadużywane u pacjentów z ostrym zapaleniem oskrzeli (70% do 90% wizyt dla ostrego oskrzeli może powodować leczenie antybiotykami); taka praktyka przyczynia się do wzrostu organizmów odpornych na antybiotyki (Ferris 2009).

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Amoksycylina z kwasem klawulanowym są stosowane od wielu lat i ich profil bezpieczeństwa oraz substancje czynne są dobrze znane, dlatego skutki działania amoksycyliny z kwasem klawulanowym u różnych populacji są znane. Jednakże, ze względu na ograniczone dane dotyczące stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym w czasie ciąży, należy unikać stosowania tego antybiotyku w czasie ciąży, chyba że lekarz uzna to za niezbędne. Ponadto w okresie karmienia piersią amoksycylina z kwasem klawulanowym mogą być stosowane po ocenie przez lekarza prowadzącego stosunku korzyści do ryzyka.

Dla dawek 500 mg/125 mg amoksycylina / kwas klawulanowy nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat w proporcji 4:1 dawek większych niż 40 mg/10 mg/kg mc. na dobę. Dla dawek 875 mg/125 mg amoksycylina / kwas klawulanowy nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat w proporcji 7:1 dawek większych niż 45 mg/6,4 mg/kg mc. na dobę. Z tego powodu zalecenia dotyczące dawkowania nie są możliwe.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Nadwrażliwość	Reakcje alergiczne i reakcje nadwrażliwości, mogą wystąpić po lub bez wcześniejszego zastosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Mogą to być bardzo ciężkie reakcje (wstrząs anafilaktyczny, częstość występowania nie jest znana; nie może być określona na podstawie dostępnych danych), ale również łagodne reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywka i śwιάd), które są niezbyt częste ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Możliwe jest wyleczenie wszystkich reakcji i szybki powrót pacjenta do zdrowia.	Gdy okaże się, że reakcja alergiczna / nadwrażliwości wystąpiła ze względu na amoksycylinę z kwasem klawulanowym lub jedną z substancji pomocniczych, łatwo można jej zapobiec poprzez niestosowanie leku ponownie. Wcześniejsza reakcja alergiczna na amoksycylinę z kwasem klawulanowym jest również przeciwwskazaniem do ponownego stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Ta populacja pacjentów będzie wykluczona ze stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Pacjenci, którzy mają alergie na inne antybiotyki powinni zachować ostrożność podczas stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym, ponieważ istnieje u nich zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej.
Zaburzenia czynności wątroby	Podczas stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym może wystąpić wzrost aktywności enzymów wątrobowych, jest to niezbyt częste ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Dodatkowo mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane, takie jak zapalenie wątroby i żółtaczka cholestatyczna, ale częstość występowania tych zdarzeń jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).	Stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym jest przeciwwskazane u pacjentów, u których występowały zaburzenia czynności wątroby lub żółtaczka. Pacjenci z niewydolnością wątroby powinni ostrożnie stosować amoksycylinę z kwasem klawulanowym. Poprzez wyłączenie tych grup pacjentów ze stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym, można zapobiec wystąpieniu niektórych zaburzeń czynności wątroby.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Ostra uogólniona osutka krostkowa	Występujący na początku leczenia gorączkowy rumień uogólniony (zaczerwienienie powierzchni skóry) z krostkami może być objawem ostrej uogólnionej osutki krostkowej (acute generalised exanthemous pustulosis - AGEP). Reakcja ta może być poważna i wymagać przerwania stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym i przeciwwskazane jest wszelkie dalsze podawanie amoksycyliny.
Związane z antybiotykiem zapalenie jelita grubego	Zgłaszano wystąpienie związanego z antybiotykiem zapalenia jelita grubego (zapalenie okrężnicy) dla prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym amoksycyliny, z przebiegiem od łagodnego do zagrażającego życiu. W związku z tym ważne jest, aby skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent cierpi z powodu utrzymującej się długo biegunki w trakcie lub po zakończeniu podawania jakiegokolwiek antybiotyku. W przypadku wystąpienia związanego z antybiotykiem zapalenia jelita grubego natychmiast należy przerwać stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym, skonsultować się z lekarzem i zastosować odpowiednie leczenie.
Zwiększone ryzyko martwiczego zapalenia jelit u noworodków (kiedy amoksycylina z kwasem klawulanowym jest stosowany u kobiet z przedterminowym, przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego)	Kiedy amoksycylina z kwasem klawulanowym są stosowane u kobiet z przedterminowym, przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego istnieje zwiększone ryzyko martwiczego zapalenia jelit u noworodków, którego wynikiem jest zapalenie ściany jelit. Z tego powodu należy unikać stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym podczas ciąży, chyba że lekarz uzna że jest to konieczne.
Brak skuteczności ze względu na oporność	Czasami zakażenia wywołane przez bakterie nie odpowiadają na leczenie antybiotykiem. Jedną z najczęstszych przyczyn tej sytuacji jest fakt, że bakterie wywołujące zakażenia są odporne na antybiotyk który jest podawany. Oznacza to, że mogą przetrwać, a nawet pomnożyć swoją ilość mimo stosowania antybiotyku. Bakterie mogą stać się odporne na antybiotyki z wielu powodów. Ostrożne stosowanie antybiotyków może pomóc zmniejszyć ryzyko występowania antybiotykoodporności u bakterii.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Ekspozycja podczas ciąży	Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży i rozwój dziecka. Jednak, z powodu ograniczonych dostępnych danych należy unikać stosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym podczas ciąży, chyba że lekarz uzna że jest to konieczne.
Ekspozycja poprzez mleko kobiece	Obie substancje są wydzielane do mleka kobiecego (nieznany jest wpływ kwasu klawulanowego na niemowlę karmione piersią). W rezultacie, możliwe jest wystąpienie biegunki i zakażenia grzybiczego błon śluzowych oseska, w związku z czym może być konieczne zaprzestanie karmienia piersią. Amoksycylinę z kwasem klawulanowym można stosować w czasie karmienia piersią jedynie po przeprowadzeniu przez lekarza prowadzącego oceny stosunku korzyści do ryzyka.
Ekspozycja u dzieci poniżej 2 lat (500 mg/125 mg i 875 mg/125 mg)	Dla dawek 500 mg/125 mg amoksycylina / kwas klawulanowy nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat w proporcji 4:1 dawek większych niż 40 mg/10 mg/kg mc. na dobę. Dla dawek 875 mg/125 mg amoksycylina / kwas klawulanowy nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat w proporcji 7:1 dawek większych niż 45 mg/6,4 mg/kg mc. na dobę. Nie ma danych klinicznych dla amoksycyliny/kwasu klawulanowego w proporcji 7:1 dla pacjentów w wieku poniżej 2 miesięcy. Z tego powodu zalecenia dotyczące dawkowania nie są możliwe.

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), które są dostarczane do lekarzy, farmaceutów i innych pracowników ochrony zdrowia ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi stosowania leku, ryzyk i zaleceniami dotyczącymi ich minimalizacji. Skrócona wersja ChPL jest dostarczana w postaci ulotki dla pacjenta. Działania opisane w tych dokumentach nazywane są rutynowymi środkami minimalizacji ryzyka.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy, nie ma zaplanowanych badań po dopuszczeniu do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych

Nie dotyczy, ponieważ jest to pierwszy RMP dla produktu leczniczego zawierającego połączenie amoksycyliny z kwasem klawulanowym.