

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amoxiplus 1000 mg/200 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține amoxicilină 1000 mg (sub formă de amoxicilină sodică) și acid clavulanic 200 mg (sub formă de clavulanat de potasiu).

Fiecare flacon de Amoxiplus 1000 mg/200 mg conține potasiu 1 mmol și sodiu 2,8 mmol.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Pulbere cristalină de culoare albă sau aproape albă, higroscopică.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Amoxiplus este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții bacteriene, la adulți și copii (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1):

- infecții severe ORL (mastoidită, infecții periamigdalene, epiglotită și sinuzită cu semne și simptome sistemice severe);
- acutizări ale bronșitelor cronice (diagnosticate adecvat);
- pneumonie dobândită în comunitate;
- cistită;
- pielonefrită;
- infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi, în special celulită, mușcături de animale, abcese dentare severe;
- infecții osoase și articulare, în special osteomielită;
- infecții intraabdominale;
- infecții genitale feminine.

Amoxiplus este indicat în profilaxia infecțiilor asociate procedurilor chirurgicale la adulți, de exemplu cele din chirurgia:

- tractului gastrointestinal;
- cavității pelvine;
- capului și gâtului;
- tractului biliar.

Tratamentul cu antibiotice se va realiza conform ghidurilor oficiale în vigoare.

4.2 Doze și mod de administrare

Dozele sunt exprimate raportat la conținutul de amoxicilină/acid clavulanic, cu excepția cazului în care dozele sunt declarate pe componente individuale.

În cazul dozării acestui medicament pentru tratarea unei infecții se va ține cont de următoarele:

- Agentul patogen implicat și sensibilitatea sa la medicamentele antibacteriene (vezi

pct. 4.4)

- Severitatea și localizarea infecției

- Vârsta, greutatea și starea funcției renale a pacientului, așa cum este exemplificat mai jos.

Se poate utiliza, dacă este necesar, o altă formă de amoxicilină/acid clavulanic (de exemplu una care furnizează o doză mai mare de amoxicilină și/sau un alt raport între componentele amoxicilină/acid clavulanic) (vezi cap. 4.4 și 5.1).

Amoxiplus pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă eliberează o doză zilnică totală de 3000 mg amoxicilină și 600 mg acid clavulanic, dacă se administrează așa cum se recomandă mai jos. Dacă se consideră necesară administrarea unei doze zilnice mai mari de amoxicilină, se recomandă utilizarea unei alte formulări de amoxicilină/acid clavulanic pentru administrare injectabilă, pentru a evita administrarea unei doze zilnice prea mari de acid clavulanic.

Durata terapiei se va stabili în funcție de răspunsul clinic al pacientului. Unele infecții (de exemplu, osteomielita) necesită perioade mai lungi de tratament. Tratamentul nu trebuie să dureze mai mult de 14 zile fără reevaluarea stării de sănătate a pacientului (vezi punctul 4.4 privind prelungirea tratamentului).

Se vor avea în vedere ghidurile oficiale în vigoare privind dozele potrivite și frecvența administrării lor în cazul amoxicilinei/acidului clavulanic.

Adulți și copii cu greutatea ≥ 40 kg

În tratamentul infecțiilor (vezi pct. 4.1): 1000 mg/200 mg la fiecare 8 ore.

În profilaxia infecțiilor asociate procedurilor chirurgicale	În cazul procedurilor chirurgicale care durează mai puțin de 1 oră, doza recomandată de Amoxiplus este de 1000 mg/200 mg până la 2000 mg/200 mg administrate la inducerea anesteziei. (Dozele de 2000 mg/200 mg se vor obține utilizând o formulare alternativă de amoxicilină/acid clavulanic). În cazul procedurilor chirurgicale care durează mai mult de 1 oră, doza recomandată de Amoxiplus este de 1000 mg/200 mg până la 2000 mg/200 mg administrate la inducerea anesteziei, până la 3 doze de 1000 mg/200 mg în 24 de ore. Semnele clinice manifeste de infecție la momentul intervenției chirurgicale necesită o cură normală de medicament administrat intravenos sau oral, post-operator.
--	--

Copii < 40 kg

Doze recomandate:

- Copii cu vârsta ≥ 3 luni: 25 mg/5 mg/kg la fiecare 8 ore.
- Copii cu vârsta ≤ 3 luni sau care cântăresc mai puțin de 4 kg: 25 mg/5 mg/kg la intervale de 12 ore.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor.

Insuficiență renală

Ajustarea dozelor se realizează în funcție de concentrația maximă recomandată de amoxicilină.

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu clearance al creatininei (CrCl) mai mare de 30 ml/min.

Adulți și copii cu greutatea ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	O doză inițială de 1000 mg/200 mg, apoi 500 mg/100 mg de două ori pe zi
CrCl < 10 ml/min	O doză inițială de 1000 mg/200 mg, apoi 500 mg/100 mg la 24 de ore
Hemodializă	O doză inițială de 1000 mg/200 mg, apoi 500 mg/100 mg la 24 de ore, plus o doză de 500 mg/100 mg la finalul dializei (deoarece concentrația serică atât a amoxicilinei cât și a acidului clavulanic este scăzută)

Copii cu greutatea < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	25 mg/5 mg/kg la intervale de 12 ore
CrCl < 10 ml/min	25 mg/5 mg/kg la intervale de 24 de ore
Hemodializă	25 mg/5 mg/kg la intervale de 24 de ore, plus o doză de 12,5 mg/2,5 mg/kg la finalul dializei (deoarece concentrația serică atât a amoxicilinei cât și a acidului clavulanic este scăzută)

Insuficiență hepatică

Dozarea de Amoxiplus se va realiza cu precauție și se va monitoriza funcția hepatică la intervale regulate (vezi cap. 4.3 și 4.4).

Mod de administrare

Amoxiplus este destinat administrării intravenoase.

Amoxiplus poate fi administrat fie printr-o injecție intravenoasă lentă, pe o perioadă de 3-4 minute sau în perfuzie, în 30-40 de minute.

Amoxiplus nu este destinat administrării intramusculare.

La copiii cu vârsta mai mică de 3 luni se recomandă administrarea de Amoxiplus doar în perfuzie. Tratamentul cu Amoxiplus va începe prin administrarea acestui medicament intravenos, urmând ca tratamentul să fie continuat cu forme farmaceutice orale potrivite fiecărui pacient.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active din Amoxiplus sau la peniciline.
- Antecedente de reacție severă de hipersensibilitate imediată (de exemplu anafilaxie) la orice alt antibiotic beta-lactamic (de exemplu cefalosporine, carbapenem sau monobactam).
- Antecedente de icter/insuficiență hepatică în urma administrării de amoxicilină/acid clavulanic (vezi cap.4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte inițierii tratamentului cu Amoxiplus trebuie efectuată o anamneză atentă privind antecedentele de hipersensibilitate la peniciline, cefalosporine sau alți agenți beta-lactamici (vezi pct. 4.3 și 4.8).

La pacienții în tratament cu penicilină au fost raportate reacții de hipersensibilitate (anafilactice) grave și ocazional letale. Acestea apar mai des la pacienți cu istoric de hipersensibilitate la peniciline și cu teren atopic. Dacă se instalează o reacție adversă se va întrerupe tratamentul cu Amoxiplus și se va institui tratamentul potrivit de urgență.

În cazul în care se demonstrează că există o infecție cu microorganisme sensibile la amoxicilină, se va înlocui tratamentul cu amoxicilină/acid clavulanic, conform ghidurilor terapeutice în vigoare, cu tratament cu amoxicilină.

Această formă de Amoxiplus nu este potrivită când există un risc crescut ca prezumtivii agenți patogeni secretori de beta-lactamază să aibă sensibilitate redusă sau rezistență la medicamentele beta-lactamice. Aceste forme nu vor fi utilizate pentru a trata sușele penicilino-rezistente la *S. Pneumoniae*. La pacienții cu insuficiență renală care primesc doze mari de Amoxiplus pot apărea convulsii (vezi pct. 4.8.).

Administrarea de Amoxiplus trebuie evitată dacă se suspectează mononucleoza infecțioasă, deoarece această afecțiune a fost asociată cu apariția unui rash morbidiform la pacienții care au utilizat amoxicilină.

Administrarea concomitentă a amoxicilinei cu alopurinol poate crește riscul apariției reacțiilor alergice cutanate.

Utilizarea prelungită de Amoxiplus poate determina ocazional selectarea de germeni rezistenți. Apariția la începutul tratamentului cu Amoxiplus a unui eritem febril generalizat asociat cu pustule poate fi unsimptom al exantemelor pustuloase generalizate acute. În aceste condiții este indicată întreruperea administrării de Amoxiplus și este contraindicată orice administrare ulterioară de amoxicilină.

Amoxiplus trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Reacțiile adverse hepatice au apărut mai ales la bărbați și la pacienții vârstnici și au fost asociate cu tratamentul prelungit cu Amoxiplus. Aceste reacții au fost raportate foarte rar la copii. La populația generală, semne și simptome uzuale apar în timpul sau imediat după tratament, dar în unele cazuri apar chiar și după mai multe săptămâni de la întreruperea tratamentului. Acestea sunt în general reversibile. Reacțiile adverse hepatice pot fi severe, iar în cazuri foarte rare, poate surveni decesul. Aceste reacții apar în special la pacienții cu afecțiuni grave subiacente sau la cei care sunt sub tratament cu medicamente cu potențial toxic hepatic (vezi pct. 4.8).

Colita asociată cu antibioticele a fost raportată aproape în cazul tuturor medicamentelor antibacteriene, iar severitatea poate varia de la ușoară la punerea vieții în pericol (vezi pct. 4.8). În cazul apariției unui episod diareic în timpul tratamentului cu orice antibiotic trebuie luat în considerare diagnosticul colitei pseudomembranoase. Dacă în timpul tratamentului cu Amoxiplus apare colita, administrarea de amoxicilină/acid clavulanic trebuie întreruptă imediat. Se va anunța un medic care va institui terapia specifică. Medicamentele antiperistaltice sunt contraindicate în această situație.

În timpul tratamentului îndelungat cu Amoxiplus se vor evalua funcțiile renale, hepatice și hematopoietice.

Rar, la pacienți sub tratament cu amoxicilină/acid clavulanic s-a raportat alungirea timpului de protrombină. Este indicată monitorizarea atentă dacă sunt prescrise concomitent și medicamente anticoagulante. Pentru a menține efectul anticoagulant dorit, este necesară ajustarea dozelor orale de anticoagulant (vezi pct. 4.5, 4.8).

La pacienții cu insuficiență renală, dozele de Amoxiplus se vor ajusta în funcție de gradul insuficienței (vezi pct. 4.2).

În timpul administrării dozelor mari de Amoxiplus, trebuie menținut un aport de lichide corespunzător în vederea unei eliminări urinare adecvate, pentru a reduce riscul cristaluriei.

La pacienții cu cateter urinar, este necesară verificarea permanentă a permeabilității cateterului (vezi pct. 4.9).

În timpul tratamentului cu amoxicilină, este indicată utilizarea metodelor enzimactice de dozare a glucozei, deoarece metodele neenzimactice pot da rezultate fals-pozitive.

Prezența acidului clavulanic în Amoxiplus poate determina legarea nespecifică a IgG și a albuminei de membranele hematiilor determinând rezultate fals-pozitive ale testului Coombs.

Au fost raportate rezultate pozitive la utilizarea testului Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA la pacienți tratați cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic, care au fost ulterior descoperiți a nu fi infectați cu *Aspergillus*. Au fost raportate reacții încrucișate între polizaharide non-*Aspergillus* și polifuranozide cu testul Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. De aceea, rezultatele pozitive ale testului la pacienții tratați cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie interpretate cu precauție și trebuie confirmate de alte metode de diagnostic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante orale

Anticoagulantele orale și penicilinele au fost larg utilizate în practica medicală, fără să fi fost raportate interacțiuni medicamentoase între ele. Totuși datele din literatură arată că există cazuri de creștere a INR-ului (de la „International Normalised Ratio”) la pacienții aflați în tratament cu acenocumarol sau warfarină cărora li s-a administrat amoxicilină. Dacă această administrare concomitentă este necesară, se impune monitorizarea timpului de protrombină sau a INR-ului. În plus, poate fi necesară ajustarea dozelor anticoagulantelor orale (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Metotrexat

Penicilinele pot determina o creșterea toxicității metotrexatului prin reducerea excreției acestuia.

Probenecid

Administrarea concomitentă de Amoxiplus și probenecid nu este recomandată. Probenecidul scade secreția tubulară renală a amoxicilinei. Administrarea concomitentă de Amoxiplus și probenecid poate determina creșterea nivelului seric de amoxicilină dar nu și de acid clavulanic.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile realizate la animale nu au demonstrat efecte dăunătoare directe sau indirecte ale amoxicilinei/acidului clavulanic asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Datele limitate în ceea ce privește utilizarea amoxicilinei/acidului clavulanic în timpul sarcinii la oameni nu indică un risc crescut al malformațiilor congenitale. S-a realizat un singur studiu pe femei aflate înainte de termen cu ruptură prematură a membranelor fetale cărora li s-a administrat profilactic amoxicilină/acid clavulanic. S-a observat creșterea frecvenței enterocolitei necrotice la nou-născut.

Administrarea de Amoxiplus în timpul sarcinii trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care medicul consideră administrarea absolut necesară.

Alăptarea

Atât amoxicilina cât și acidul clavulanic se excretă în laptele matern. În consecință, la copii alăptați la sân poate să apară diaree și infecții fungice. De aceea este necesară fie întreruperea alăptării fie întreruperea tratamentului.

Amoxiplus se va utiliza în timpul alăptării doar după evaluarea atentă a raportului risc fetal/beneficiu matern.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au realizat studii privind efectele amoxicilinei cu acid clavulanic asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Totuși, pot apărea reacții adverse care pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (de exemplu reacții alergice, amețală, convulsii) (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții raportate au fost diareea, greața și vărsăturile.

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvență, după cum urmează:

foarte frecvente ($>1/10$), frecvente ($>1/100$, $<1/10$), mai puțin frecvente ($>1/1000$, $<1/100$), rare ($>1/10000$, $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$) și cu frecvență necunoscută.

Infecții și infestări:

- frecvente: candidoză mucocutanată;
- cu frecvență necunoscută: creșterea microorganismelor rezistente.

Tulburări hematologice și limfatice:

- rare: leucopenie reversibilă (inclusiv neutropenie), trombocitopenie;
- cu frecvență necunoscută: agranulocitoză reversibilă, anemie hemolitică, alungirea timpului de sângerare și a timpului de protrombină¹.

Tulburări ale sistemului imunitar¹⁰:

- cu frecvență necunoscută: edem angioneurotic, anafilaxie, sindrom tip boala serului, vasculită de hipersensibilitate.

Tulburări ale sistemului nervos:

-mai puțin frecvente: amețeală, cefalee;
-cu frecvență necunoscută: convulsii².

Tulburări vasculare:

-rare: tromboflebită³

Tulburări gastro-intestinale:

-frecvente: diaree;
-mai puțin frecvente: greață, vărsături, indigestie;
-cu frecvență necunoscută: colită asociată antibioterapiei⁴.

Tulburări hepatobiliare:

-mai puțin frecvente: creșterea valorilor serice de TGP și/sau TGO⁵;
-cu frecvență necunoscută: hepatită⁶, icter colestatic⁶.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat⁷:

-mai puțin frecvente: erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie;
-rare: eritem polimorf;
-cu frecvență necunoscută: sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, dermatită buloasă exfoliativă, exantem pustulos acut generalizat⁹.

Tulburări renale și ale căilor respiratorii:

-cu frecvență necunoscută: nefrită interstițială, cristalurie⁸.

¹ Vezi pct. 4.4.

² Vezi pct. 4.4.

³ La locul injectării

⁴ Inclusiv colită pseudomembranoasă și colită hemoragică (vezi pct. 4.4)

⁵ La pacienții tratați cu antibiotice beta-lactamice s-a observat creștere moderată a TGP și/sau TGO.

⁶ Aceste reacții au fost observate și în urma administrării altor peniciline și cefalosporine (vezi pct. 4.4.)

⁷ Dacă apare orice reacție dermatologică de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4.)

⁸ Vezi pct. 4.9.

⁹ Vezi pct. 4.4.

¹⁰ Vezi pct. 4.3 și 4.4.

4.9 Supradozaj

Simptome și semne ale supradozajului:

Pot apărea simptome gastrointestinale, precum și dezechilibre hidro-electrolitice. În unele cazuri s-a observat cristalurie care a dus la insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu insuficiență renală cărora li se administrează doze mari de amoxicilină pot apărea convulsii.

Amoxicilina poate precipita în cateterele urinare, dar în special după administrarea intravenoasă a unor doze mari. În aceste cazuri este indicată verificarea constantă a permeabilității cateterului (vezi pct. 4.4).

Tratamentul intoxicației:

Tulburările gastro-intestinale vor fi tratate simptomatice, acordând atenție balanței hidro-electrolitice. Amoxicilina/acid clavulanic poate fi îndepărtată din circulație prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Combinații de peniciline, inclusiv inhibitori de beta-lactamază; Cod ATC: J01CR02

Mod de acțiune:

Amoxicilina este o penicilină semisintetică (un antibiotic beta-lactamic) care inhibă una sau mai multe enzime (deseori numite proteine de legare a penicilinei, (PLP)) în cadrul biosintezei peptidoglicanului bacterian, care este o componentă structurală integrantă a peretelui celular bacterian.

Inhibarea sintezei de peptidoglican determină slăbirea peretelui bacterian, ceea ce duce de obicei, la liza celulară și moarte bacteriană.

Amoxicilina poate fi degradată de către betalactamazele produse de bacteriile rezistente. În consecință, spectrul de activitate al amoxicilinei administrată în monoterapie nu include organisme care produc aceste enzime.

Acidul clavulanic are o structură beta-lactamică asemănătoare penicilinelor. El inactivează unele betalactamaze, prevenind astfel inactivarea amoxicilinei. Acidul clavulanic administrat singur nu exercită nici un efect antibacterian.

Legătura farmacocinetică/farmacodinamic

Cel mai important factor determinant pentru eficiența amoxicilinei, este durata de timp în care concentrația plasmatică este menținută peste concentrația minimă inhibitorie [$T > CMI$].

Mecanism de instalare a rezistenței

Cele două principale mecanisme de instalare a rezistenței la amoxicilină/acid clavulanic sunt:

- Inactivarea amoxicilinei de către acele betalactamaze bacteriene care nu sunt ele însele inhibitate de către acidul clavulanic, inclusiv cele din clasa B, C și D.
 - Alterarea PLP, ceea ce reduce afinitatea antibioticului pentru ținta sa.
- Impermeabilitatea peretelui bacterian sau mecanismele pompei de eflux pot determina sau contribui la rezistența bacteriană, în special în cazul bacteriilor Gram-negative.

Valori critice

Valorile critice ale CMI în cazul amoxicilinei/acidului clavulanic sunt cele din cadrul Comitetului European privind Testarea Sensibilității Microbiene-The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Microorganism	Valori critice de sensibilitate (μg/ml)		
	Sensibile	Intermediare	Rezistente
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤2	-	>2
Stafilococi coagulazo-negativi 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
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	>8
Anaerobi Gram-negativi ¹	≤4	8	>8
Anaerobi Gram-pozitivi ¹	≤4	8	>8
Altele	≤2	4-8	>8

¹Valorile raportate sunt pentru concentrațiile de amoxicilină. Pentru testele de sensibilitate propuse concentrația acidului clavulanic este fixată la 2 mg/l.

²Valorile raportate reprezintă concentrațiile de oxacilină.

³Valorile critice din tabel se bazează pe valorile critice de sensibilitate la ampicilină.

⁴ Valoarea critică de rezistență R>8 mg/l garantează că toate tulpinile izolate cu mecanisme de rezistență sunt raportate ca fiind rezistente.

⁵Valorile critice din tabel se bazează pe valorile critice de sensibilitate la benzilpenicilină.

Prevalența rezistenței bacteriene poate varia din punct de vedere geografic, precum și în funcție de timp, în cazul speciilor selectate. De aceea e de dorit să existe informații locale privind rezistența, în special în cazul infecțiilor severe. Dacă este necesar, se vor urma sfaturile experților în condițiile în care utilitatea acestui medicament este discutabilă, cel puțin în cazul anumitor tipuri de infecții, din punctul de vedere al prevalenței locale a rezistenței.

Specii sensibile în mod obișnuit

Microorganisme aerobe Gram-pozitive:

Enterococcus faecalis,

Gardnerella vaginalis,

Staphylococcus aureus (meticilino-sensibil)¹,

Streptococcus agalactiae,

*Streptococcus pneumoniae*²,

Streptococcus pyogenes și alți streptococi beta-hemolitici,

Grupul *Streptococcus viridans*,

Microorganisme aerobe Gram-negative:

Actinobacillus actinomycetemcomitans,

Capnocytophaga spp.,

Eikenella corrodens,

*Haemophilus influenzae*³,

Moraxella catarrhalis,

*Neisseria gonorrhoeae*⁴,

Pasteurella multocida.

Microorganisme anaerobe:

Bacteroides fragilis,

Fusobacterium nucleatum,

Prevotella spp.

Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă

Microorganisme aerobe Gram-pozitive;

*Enterococcus faecium*⁵

Microorganisme aerobe Gram-negative:

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Specii cu rezistență naturală

Microorganisme aerobe Gram-negative:

Acinetobacter sp.,

Citrobacter freundii,

Enterobacter sp.,

Legionella pneumophila,

Morganella morganii,

Providencia spp.,

Pseudomonas sp.,

Serratia sp.,

Stenotrophomonas maltophilia.

Alte microorganisme:

Chlamydia trachomatis,
Chlamydophila pneumoniae,
Chlamydophila psittaci,
Coxiella burnetti,
Mycoplasma pneumoniae,

¹ Toți stafilococii metilino-rezistenți sunt rezistenți la amoxicilină/acid clavulanic.

² Infecțiile cu *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină nu trebuie tratate cu această formă de amoxicilină/acid clavulanic (vezi pct. 4.2 și 4.4).

³ Specii cu sensibilitate scăzută au fost raportate în unele țări din UE cu o frecvență mai mare de 10%.

⁴ Toate speciile rezistente la amoxicilină, care nu sunt mediate de beta-lactamaze, sunt rezistente la amoxicilină/acid clavulanic.

⁵ Sensibilitate naturală intermediată în absența mecanismelor dobândite de rezistență.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

S-au obținut următoarele rezultate în urma studiilor de farmacocinetică în care s-a administrat amoxicilină/acid clavulanic unor grupuri de voluntari sănătoși în doze de 500 mg/100 mg sau de 1000 mg/200 mg administrate în bolus în injecții intravenoase.

Parametrii farmacocinetici medii (±SD) <i>Injecții intravenoase în bolus</i>					
Doze administrate	Amoxicilină				
	Doze	Concentrația serică maximă (μg/ml)	T _{1/2} (h)	AUC (h.mg/l)	La nivel urinar(%, 0-6 h)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Acid clavulanic					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX-amoxicilină, CA-acid clavulanic					

Distribuție

Aproximativ 25% din acidul clavulanic plasmatic și 18% din amoxicilina plasmatică se leagă de proteinele plasmatic. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 0,3-0,4 l/kg pentru amoxicilină și de aproximativ 0,2 l/kg pentru acidul clavulanic.

În urma administrării intravenoase, atât amoxicilina, cât și acidul clavulanic s-au regăsit în colecist, țesutul abdominal, țesut cutanat, țesut adipos, țesut muscular, lichid sinovial, lichid peritoneal, bilă, precum și în secrețiile purulente. Amoxicilina nu se distribuie corespunzător în lichidul cefalorahidian.

Studiile realizate la animale, nu au demonstrat retenție semnificativă la nivelul țesuturilor a componentelor medicamentului, în urma administrării fiecărui component în parte. Amoxicilina, asemeni majorității penicinelor, poate fi detectată în laptele matern. Urme de acid clavulanic pot fi de asemeni detectate în laptele matern (vezi pct. 4.6).

Metabolizare

Amoxicilina se excretă parțial în urină sub formă de acid peniciloic inactiv, în cantități echivalente cu până la 10–25% din doza inițială. Acidul clavulanic este metabolizat în proporție mare și se elimină prin urină și fecale și sub formă de dioxid de carbon, în aerul expirat.

Eliminare:

Principala cale de eliminare a amoxicilinei este cea renală, pe când acidul clavulanic este eliminat atât prin mecanism renal cât și non-renal.

Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare a asocierii amoxicilină/acid clavulanic este de aproximativ o oră, iar clearance-ul total mediu este de aproximativ 25 l/oră la subiecții sănătoși.

Aproximativ 60-70% din amoxicilină și aproximativ 40-65% din acidul clavulanic se excretă nemodificat în urină în timpul primelor 6 ore după administrarea unei singure doze de 500 mg/100 mg sau a unei singure doze de 1000 mg/200 mg amoxicilină/acid clavulanic în injecție intravenoasă în bolus.

O serie de studii au demonstrat o excreție a urinară de 50-85% a amoxicilinei și de 27-60% a acidului clavulanic pe o perioadă de 24 de ore. În cazul acidului clavulanic, cea mai mare cantitate de medicament se excretă în primele 2 ore după administrare.

Administrarea concomitentă de probenecid întârzie excreția amoxicilinei, dar nu și a acidului clavulanic (vezi pct. 4.5).

Farmacocinetica în funcție de vârstă:

Timpul de înjumătățire prin eliminare al amoxicilinei este similar pentru copii cu vârsta între 3 luni și 2 ani, copii mai mari, adulți. În cazul copiilor foarte mici (inclusiv nou-născuții prematuri), în prima săptămână de viață, intervalul dintre administrări nu trebuie să fie mai mare de două administrări pe zi, datorită imaturității căii renale de eliminare. Deoarece pacienții vârstnici este mai probabil să aibă funcția renală scăzută, este indicată prudență în selectarea regimului de dozaj. De asemenea poate fi utilă monitorizarea funcției renale.

Farmacocinetica în insuficiența renală

Clearance-ul seric total al amoxicilinei/acidului clavulanic scade proporțional cu scăderea funcției renale. Scăderea clearance-ului este mai accentuată în cazul amoxicilinei decât a acidului clavulanic, deoarece se excretă un procent mai mare de amoxicilină pe cale renală. De aceea, dozarea în cazul insuficienței renale trebuie să prevină acumularea amoxicilinei, menținându-se în același timp un nivel adecvat al acidului clavulanic (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica în insuficiența hepatică

Dozarea de Amoxiplus în cazul pacienților cu insuficiență hepatică se va realiza cu precauție, monitorizând funcția hepatică la intervale regulate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Studiile de toxicitate la doze repetate cu amoxicilină/acid clavulanic realizate la câini au evidențiat iritație gastrică, vărsături și modificări de culoare ale limbii.

Nu s-au realizat studii de carcinogenitate cu amoxicilină/acid clavulanic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amoxiplus nu conține excipienți.

6.2 Incompatibilități

Amoxiplus nu va fi amestecat cu produse din sânge, cu alte lichide ce conțin proteine cum ar fi hidrolizatele de proteine sau cu emulsii intravenoase cu lipide.

Dacă Amoxiplus este prescris în același timp cu un aminoglicozid, antibioticele nu vor fi amestecate în aceeași seringă, sau recipient de perfuzie, deoarece se produce scăderea activității aminoglicozidelor în aceste condiții.

Amoxiplus nu trebuie amestecat în perfuzii conținând glucoză, dextran sau bicarbonat.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc și capsă din Al, prevăzută cu disc din material plastic, conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 50 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc și capsă din Al, prevăzută cu disc din material plastic, conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 100 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc și capsă din Al, prevăzută cu disc din material plastic, conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc și capsă din Al, prevăzută cu disc din material plastic, conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 25 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc și capsă din Al, prevăzută cu disc din material plastic, conținând pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prepararea soluțiilor pentru injectare intravenoasă

Reconstituirea soluției se realizează cu apă pentru preparate injectabile. Amoxiplus 1000 mg/200 mg se va dizolva în 20 ml solvent. Rezultă aproximativ 20,9 ml soluție pentru o singură doză. În timpul reconstituirii poate apărea tranzitoriu o colorație roz a soluției. În final, soluția reconstituită este incoloră sau ușor gălbuie.

Amoxiplus 1000 mg/200 mg se va administra într-un interval de 20 de minute de la reconstituire.

Prepararea soluțiilor pentru perfuzie intravenoasă

Un flacon Amoxiplus nu se utilizează pentru mai multe doze.

Reconstituirea soluției se va realiza așa cum este descris mai sus (vezi Prepararea soluției pentru injectare intravenoasă). Imediat la soluția reconstituită se va adăuga 100 ml soluție de perfuzie

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice S.A.

Str.Valea Lupului nr.1, 707410, Iași, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5521/2013/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare, Iunie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2018