



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amoxiplus 500 mg/125 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 500 mg amoxicilină (sub formă de amoxicilină trihidrat) și 125 mg acid clavulanic (sub formă de clavulanat de potasiu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de formă ovală, de culoare albă, marcate cu logo "A" pe una din fețe și "64" pe cealaltă față.

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.):

- Sinuzită acută bacteriană (diagnosticată corespunzător);
- Otită medie acută;
- Exacerbări acute ale bronșitelor cronice (diagnosticate corespunzător);
- Pneumonii comunitare;
- Cistită;
- Pielonefrită;
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, mai ales celulită, mușcături de animale, abcese dentare severe cu celulită difuzantă;
- Infecții osoase și articulare, mai ales osteomielită.

Trebuie respectate recomandările oficiale referitoare la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.



4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

La alegerea dozei pentru tratamentul unui anumit tip de infecție trebuie să se ia în considerare:

- Agentul patogen suspiciat și sensibilitatea sa probabilă la medicamentele antibacteriene (vezi pct. 4.4);
- Severitatea și localizarea infecției;
- Vârsta, greutatea și funcția renală a pacientului, așa cum este arătat mai jos.

Utilizarea formulărilor alternative ale combinației amoxicilină/acid clavulanic ar trebui luate în considerare în cazul în care acest lucru este considerat necesar (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pentru adulți și copii ≥ 40 kg această formulare de Amoxiplus eliberează o doză zilnică totală de 1500 mg amoxicilină/375 mg acid clavulanic în condițiile în care este administrată conform recomandărilor de mai jos.

Pentru copii < 40 kg această formulare de Amoxiplus furnizează o doză zilnică maximă de 2400 mg amoxicilină/600 mg acid clavulanic în condițiile în care este administrată conform recomandărilor de mai jos.

Când se consideră că este necesară o doză zilnică mai mare de amoxicilină, se recomandă alegerea unei alte formulări de amoxicilină/acid clavulanic, pentru a evita administrarea unei doze zilnice mari de acid clavulanic, fără ca aceasta să fie necesară (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Durata tratamentului trebuie să fie determinată de răspunsul clinic al pacientului. Unele infecții (de exemplu osteomielita) necesită perioade mai lungi de tratament. Tratamentul nu trebuie prelungit peste 14 zile fără reevaluarea stării de sănătate a pacientului (vezi pct. 4.4 cu privire la tratamentul prelungit).

Adulți și copii cu greutatea ≥ 40 kg:

O doză de 500/125 mg de 3 ori pe zi.

Copii cu greutatea < 40 kg:

20 mg/5 mg/kg/zi până la 60 mg/kg/zi, administrată în 3 prize.

Copiii sub 6 ani vor fi tratați cu forme farmaceutice de amoxicilină/acid clavulanic adecvate vârstei.

Tabelul de mai jos arată doza administrată (mg/kg corp) copiilor cu greutatea de 25 kg până la 40 kg după administrarea unui singur comprimat de 500 mg/125 mg.

Greutate (kg)	40	35	30	25	Doză unică recomandată (mg/kg corp) (vezi mai sus)
Amoxicilină (mg/kg corp) pentru o singură doză (1 comprimat filmat)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67-20
Acid clavulanic (mg/kg corp) pentru o singură doză (1 comprimat filmat)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67-5

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la dozele de amoxicilină/acid clavulanic din formulările cu raport 4:1 mai mari de 40 mg/10 mg/kg și zi la copiii cu vârsta sub 2 ani.

Vârștnici:

Nu se consideră necesară ajustarea dozelor.



Insuficiență renală:

Ajustarea dozelor se bazează pe concentrația maximă recomandată de amoxicilină. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu clearance al creatininei (ClCr) mai mare de 30 ml/min.

Adulți și copii cu greutatea ≥ 40 kg:

ClCr: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg de două ori pe zi
ClCr <10 ml/min	500 mg/125 mg o dată pe zi
Hemodializă	500 mg/125 mg la fiecare 24 de ore, plus 500 mg/125 mg în timpul dializei, repetat la finalul dializei (deoarece sunt scăzute concentrațiile serice atât ale amoxicilinei cât și ale acidului clavulanic)

Copii cu greutatea < 40 kg:

ClCr: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg de două ori pe zi (maxim 500 mg/125 mg de două ori pe zi).
ClCr <10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg ca doză unică zilnică (maxim 500 mg/125 mg)
Hemodializă	15 mg/3,75 mg/kg/zi o dată pe zi. Înainte de hemodializă trebuie administrat 15 mg/3,75 mg/kg. Pentru a restabili concentrațiile de medicament din circulație, trebuie administrat după hemodializă o altă doză de 15 mg/3,75 mg/kg.

Insuficiență hepatică:

Se va administra cu prudență și se va monitoriza funcția hepatică la intervale regulate (vezi pct. 4.3. și 4.4.).

Mod de administrare

Amoxiplus se administrează pe cale orală, la începutul mesei, pentru a reduce la minim potențialul de intoleranță gastrointestinală și pentru a optimiza absorbția amoxicilinei /acidului clavulanic.

Tratamentul cu Amoxiplus 500 mg/125 mg, comprimate filmate poate urma unui tratament parenteral cu Amoxiplus pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre peniciline sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

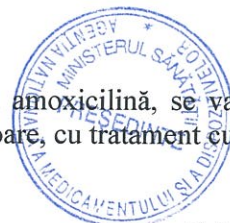
Antecedente de reacții severe de hipersensibilitate imediată (de exemplu anafilaxie) la alte antibiotice beta-lactamice (de exemplu cefalosporine, carbapeneme, monobactami).

Antecedente de icter sau insuficiență hepatică în urma administrării de amoxicilină/acid clavulanic (vezi pct. 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de inițierea tratamentului cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie efectuată o anamneză atentă legată de antecedentele de reacții de hipersensibilitate la peniciline, cefalosporine sau alte antibiotice beta-lactamice (vezi pct. 4.8).

La pacienții în tratament cu penicilină au fost raportate reacții de hipersensibilitate (anafilactice) grave și ocazional letale. Este mai probabil ca aceste reacții să apară la persoanele cu antecedente de hipersensibilitate la penicilină și la persoanele cu teren atopic. Dacă apare o reacție alergică, tratamentul cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie întrerupt și trebuie instituit un tratament alternativ corespunzător.



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.

Utilizarea asocierii amoxicilină/acid clavulanic nu este indicată când există un risc mare ca prezumtivii agenți patogeni să aibă sensibilitate scăzută sau rezistență la antibiotice beta-lactamice, care nu este mediată de betalactamaze sensibile la inhibarea de către acidul clavulanic. Această formulare nu trebuie utilizată pentru tratamentul infecțiilor cu *S. pneumoniae* rezistent la penicilină.

Pot să apară convulsii la pacienții cu insuficiență renală sau la cei cărora li se administrează doze mari de amoxicilină/acid clavulanic (vezi pct. 4.8.).

Asocierea de amoxicilină/acid clavulanic trebuie evitată dacă se suspectează mononucleoza infecțioasă, deoarece apariția unei erupții morbiliforme a fost asociată cu această afecțiune după utilizarea de amoxicilină.

Administrarea concomitentă de alopurinol în timpul tratamentului cu amoxicilină poate determina creșterea riscului de apariție a reacțiilor alergice cutanate.

Utilizarea prelungită de amoxicilină/acid clavulanic poate să ducă ocazional la proliferarea de germeni rezistenți.

Apariția la începutul tratamentului cu amoxicilină/acid clavulanic a unui eritem febril generalizat asociat cu pustule poate fi un simptom al pustulozei exantematice generalizate acute (PEGA) (vezi pct. 4.8). Această reacție adversă necesită întreruperea tratamentului cu amoxicilină/acid clavulanic și contraindică orice administrare ulterioară de amoxicilină.

Asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică confirmată (vezi pct. 4.2).

Reacțiile adverse hepatice au fost raportate mai ales la bărbați și la pacienții vârstnici și se pot asocia cu tratamentul prelungit cu amoxicilină/acid clavulanic. Aceste reacții adverse au fost raportate foarte rar la copii. La populația generală, semnele și simptomele apar de obicei în timpul sau la scurt timp după tratament, dar în anumite cazuri pot să nu se manifeste până la câteva săptămâni după întreruperea tratamentului. Acestea sunt de obicei reversibile. Reacțiile adverse hepatice pot fi severe, iar în cazuri foarte rare au fost raportate decese. Aceste reacții apar în special la pacienții cu afecțiuni subiacente grave 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 acest medicament 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 de lungă durată cu amoxicilină/acid clavulanic se vor evalua periodic funcțiile organelor și sistemelor, inclusiv funcția renală, hepatică și hematopoietică.

Rar, la pacienți tratați cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic s-a raportat prelungirea timpului de protrombină. Este necesară monitorizarea corespunzătoare în cazul în care se prescriu concomitent 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 doza de amoxicilină/acid clavulanic trebuie ajustată în funcție de gradul insuficienței. (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu debit urinar scăzut, s-a observat foarte rar cristalurie, mai ales în cazul tratamentului



parenteral. În timpul administrării unor doze mari de amoxicilină trebuie menținut un aport corespunzător de lichide și un debit urinar adecvat, pentru a reduce posibilitatea apariției cristaluriei. La pacienții cu cateter urinar este necesară verificarea permanentă a permeabilității cateterului (vezi pct. 4.9.).

Se recomandă ca în cazul testării prezenței de glucoză în urină în timpul tratamentului cu medicamente care conțin amoxicilină, să se utilizeze metode enzimatică cu glucozoxidază, din cauza rezultatelor fals pozitive care pot să apară în cazul metodelor chimice.

Prezența acidului clavulanic din acest medicament 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 antibioticele penicilinice au fost utilizate pe scară largă în practica medicală fără a se raporta interacțiuni. Cu toate acestea, în literatură există cazuri de creștere a INR (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 cazul adăugării sau întreruperii amoxicilinei. În plus, poate fi necesară ajustarea dozelor de anticoagulante orale (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Alopurinol

Administrarea concomitentă a alopurinolului cu amoxicilină/acid clavulanic poate crește riscul de apariție a unei reacții alergice cutanate.

Metotrexat

Penicilinele pot determina creșterea toxicității metotrexatului prin reducerea excreției acestuia.

Probenecid

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

Micofenolat de mofetil

La pacienții tratați cu micofenolat mofetil au fost raportate scăderi de aproximativ 50% ale concentrațiilor metabolitului activ acid micofenolic (AMF) după inițierea tratamentului cu amoxicilină plus acid clavulanic, administrat pe cale orală. Este posibil ca modificarea concentrației înaintea administrării următoarei doze să nu exprime cu acuratețe modificările expunerii totale a AMF. De aceea, în mod normal, o schimbare a dozei de micofenolat mofetil nu ar fi necesară în absența dovezilor clinice de disfuncție a grefei. Cu toate acestea, se recomandă monitorizare clinică îndeaproape pe parcursul administrării combinației și în perioada imediat următoare tratamentului antibiotic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile realizate la animale nu au evidențiat 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 au indicat un risc crescut de apariție a malformațiilor congenitale. Într-un singur studiu la femei aflate înainte



de termen cu ruptură prematură a membranelor fetale s-a raportat că tratamentul profilactic cu amoxicilină/acid clavulanic se poate asocia cu un risc crescut de enterocolită necrozantă la nou-născuți. Administrarea de amoxicilină/acid clavulanic în timpul sarcinii trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care este considerată esențială de către medic.

Alăptarea

Atât amoxicilina cât și acidul clavulanic se excretă în laptele matern (nu se cunoaște nimic cu privire la efectul acidului clavulanic asupra sugarului alăptat natural). În consecință, la copii alăptați natural poate să apară diaree și infecții fungice. De aceea este necesară fie întreruperea alăptării fie întreruperea tratamentului. Trebuie luată în calcul posibilitatea de sensibilizare.

Asocierea amoxicilină/acid clavulanic se va utiliza în cursul 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 asocierii amoxicilină/ acid clavulanic asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pot apărea reacții adverse (de exemplu: reacții alergice, amețală, convulsii) care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8.).

4.8 Reacții adverse

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

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvență, după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Infecții și infestări

-frecvente: candidoză mucocutanată;

-cu frecvență necunoscută: proliferarea excesivă a microorganismelor rezistente.

Tulburări hematologice și limfatice:

-rare: leucopenie reversibilă (inclusiv neutropenie), trombocitopenie;

-cu frecvență necunoscută: agranulocitoză reversibilă, anemie hemolitică, prelungirea 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: amețală, cefalee;

-cu frecvență necunoscută: hiperactivitate reversibilă, convulsii², meningită aseptică.

Tulburări gastro-intestinale:

-foarte frecvente: diaree;

-frecvente: greață³, vărsături;

-mai puțin frecvente: indigestie;

-cu frecvență necunoscută: colită asociată antibioterapiei⁴, melanoglosie, dinți pătați (la copii) care dispar de obicei prin periere.

Tulburări hepatobiliare:

-mai puțin frecvente: creșterea valorilor serice ale 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, pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)⁹.



Tulburări renale și ale căilor urinare:

-cu frecvență necunoscută: nefrită interstițială, cristalurie⁸.

¹Vezi pct. 4.4.

²Vezi pct. 4.4.

³Greața este mai frecvent asociată cu dozele orale mari. Dacă reacțiile adverse gastrointestinale sunt manifeste, ele pot fi ameliorate prin administrarea de amoxicilină/acid clavulanic la începutul mesei.

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

⁵La pacienții tratați cu antibiotice beta-lactamice s-a observat creșterea moderată a valorilor serice ale TGP și/sau TGO, dar semnificația acestor rezultate nu este cunoscută.

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

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

⁸Vezi pct. 4.9.

⁹Vezi pct. 4.4.

¹⁰Vezi pct. 4.3 și 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome și semne ale supradozajului:

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

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

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

Tratamentul intoxicației:

Tulburările gastro-intestinale vor fi tratate simptomatic, având în vedere echilibrul hidro-electrolitic.

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, codul ATC: J01CR02.

Mecanism de acțiune:

Amoxicilina este o penicilină de semisinteză (antibiotic beta-lactamic) care inhibă una sau mai multe enzime (deseori numite proteine de legare a penicilinei (PLP)) din procesul de biosinteză a peptidoglicanului bacterian, care este o componentă structurală integrantă a peretelui celular bacterian. Inhibarea sintezei de peptidoglican determină slăbirea structurii peretelui celular, care este, de obicei, urmată de liză celulară și moarte bacteriană.

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

Acidul clavulanic este un beta-lactam înrudit structural cu penicilinele. Inactivează unele enzime, betalactamaze, prevenind astfel inactivarea amoxicilinei. Acidul clavulanic administrat singur nu exercită un efect antibacterian util clinic.



Relația farmacocinetică/farmacodinamică:

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

Mecanisme de rezistență:

Există două mecanisme principale de rezistență la amoxicilină/acid clavulanic:

- inactivarea amoxicilinei de către enzimele beta-lactamaze ale bacteriilor care nu sunt inhibate de către acidul clavulanic, inclusiv cele din clasa B, C și D.
- alterarea PLP, care reduce afinitatea antibioticului față de țintă.

Impermeabilitatea peretelui bacterian sau mecanismul pompei de eflux pot determina sau contribui la rezistența bacteriană, mai ales în cazul bacteriilor Gram-negativ.

Valori critice:

Valorile critice ale CMI pentru amoxicilină/acid clavulanic sunt cele ale Comitetului European privind Testarea Sensibilității Microbiene - The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Microorganism	Valori critice de sensibilitate ($\mu\text{g/ml}$)		
	Sensibile	Intermediar ²	Rezistent
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Stafilococi coagulazo-negativ ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1-2	> 2
Enterobacteriacee ^{1,4}	-	-	> 8
Anaerobi Gram-negativ ¹	≤ 4	8	> 8
Anaerobi Gram-pozitiv ¹	≤ 4	8	> 8
Valori critice independente de specie	≤ 2	4-8	> 8

¹Valorile raportate sunt pentru concentrațiile de amoxicilină. Pentru testarea sensibilității, concentrația de acid clavulanic este stabilită la 2 mg/l

²Valorile raportate sunt pentru oxacilină.

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

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

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

Prevalența rezistenței poate varia pentru speciile selectate în funcție de zona geografică și de timp, iar informațiile locale referitoare la rezistență sunt de dorit, mai ales în cazul tratării infecțiilor severe. La nevoie, trebuie solicitată opinia experților când prevalența locală a rezistenței este atât de mare încât utilitatea antibioticului este discutabilă cel puțin în cazul anumitor tipuri de infecții.

Specii sensibile în mod obișnuit

Microorganisme aerobe Gram-pozitiv:

Enterococcus faecalis,

Gardnerella vaginalis,

Staphylococcus aureus (metecilino-sensibil)[†],

Stafilococi coagulazo-negativi (metecilino-sensibili),

Streptococcus agalactiae,

*Streptococcus pneumoniae*¹,

Streptococcus pyogenes și alți streptococi beta-hemolitici,



Grupul *Streptococcus viridans*.

Microorganisme aerobe Gram-negativ:

Capnocytophaga spp.,
Eikenella corrodens,
*Haemophilus influenzae*²,
Moraxella catarrhalis,
Pasteurella multocida.

Microorganisme anaerobe:

Bacteroides fragilis,
Fusobacterium nucleatum,
Prevotella spp.

Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă

Microorganisme aerobe Gram-pozitiv:

Enterococcus faecium[§]

Microorganisme aerobe Gram-negativ:

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Microorganisme cu rezistență naturală

Microorganisme aerobe Gram-negativ:

Acinetobacter sp.,
Citrobacter freundii,
Enterobacter sp.,
Legionella pneumophila,
Morganella morganii,
Providencia spp.,
Pseudomonas sp.,
Serratia sp.,
Stenotrophomonas maltophilia.

Alte microorganisme:

Chlamydophila pneumoniae,
Chlamydophila psittaci,
Coxiella burnetti,
Mycoplasma pneumoniae.

[§] Sensibilitate intermediară naturală în absența dobândirii mecanismelor de rezistență.

[£] Toți stafilococii meticilino-rezistenți sunt rezistenți la amoxicilină/acid clavulanic.

¹ *Streptococcus pneumoniae* care este în totalitate sensibil la penicilină, poate fi tratat cu formularea amoxicilină/acid clavulanic. Organismele care prezintă orice grad de reducere a sensibilității față de penicilină nu trebuie tratate cu această formulare (vezi pct. 4.2 și 4.4).

² În unele țări ale UE au fost raportate cu o frecvență mai mare de 10% tulpini cu sensibilitate scăzută.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Amoxicilina și acidul clavulanic disociază complet în soluții apoase la pH fiziologic. Ambele componente sunt absorbite rapid și în proporție mare pe cale orală. Absorbția amoxicilinei/acidului clavulanic este optimizată când administrarea se face la începutul mesei. După administrare pe cale orală, biodisponibilitatea amoxicilinei și a acidului clavulanic este de aproximativ 70%.

Profilurile plasmatic al ambelor componente sunt similare, iar timpul de atingere a concentrației plasmatice maximă (T_{max}) în ambele cazuri este de aproximativ o oră. Rezultatele de farmacocinetică dintr-un studiu, în care asocierea amoxicilină/acid clavulanic (comprimate 500 mg/125 mg, de trei ori pe zi) s-a administrat în condiții de repaus alimentar la un lot de voluntari sănătoși sunt prezentate mai jos.



Valori medii ($\pm$ DS) ale parametrilor farmacocinetici					
Substanță/substanțe activă/active administrată/administrate	Doze	C_{max}	T_{max}^*	$AUC_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoxicilină					
AMXAC 500/125 mg	500	7,19 $\pm$ 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 $\pm$ 8,87	1,15 $\pm$ 0,20
Acid clavulanic					
AMX/AC 500 mg/125 mg	125	2,40 $\pm$ 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 $\pm$ 3,86	0,98 $\pm$ 0,12
AMX-amoxicilină AC-acid clavulanic * Valoarea mediană (intervalul)					

Concentrațiile serice de amoxicilină și de acid clavulanic obținute cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic sunt similare cu cele obținute în cazul administrării pe cale orală doar a dozelor de amoxicilină sau doar a dozelor de acid clavulanic.

Distribuție:

Aproximativ 25% din cantitatea totală de acid clavulanic din plasmă și 18% din cantitatea totală de amoxicilină din plasmă se leagă de proteine. 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.

După administrare pe cale intravenoasă, atât amoxicilina, cât și acidul clavulanic au fost detectate în colecist, țesut abdominal, țesut cutanat, țesut adipos, țesut muscular, lichid sinovial, lichid peritoneal, bilă, precum și în secrețiile purulente. Amoxicilina nu este distribuită adecvat în lichidul cefalorahidian.

Din studiile la animale, nu există dovezi că ar exista o retenție tisulară semnificativă de substanțe derivate din medicament, în cazul ambelor componente. Amoxicilina, ca majoritatea penicinelor, poate fi detectată în laptele matern. Urme de acid clavulanic pot fi de asemenea detectate în laptele matern. (vezi pct. 4.6.).

Atât amoxicilina cât și acidul clavulanic traversează bariera placentară (vezi pct. 4.6.).

Metabolizare:

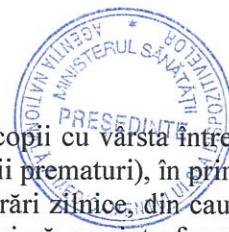
Amoxicilina se excretă parțial în urină sub formă de acid peniciloic inactiv, în cantități echivalente cu până la 10-25% din doza inițială. Acidul clavulanic este metabolizat în proporție mare la om și se elimină prin urină și fecale, precum și sub formă de dioxid de carbon, în aerul expirat.

Eliminare:

Principala cale de eliminare a amoxicilinei este cea renală, în timp ce acidul clavulanic este eliminat atât pe cale renală cât și prin mecanisme non-renale.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a asocierii amoxicilină/acid clavulanic este de aproximativ o oră, iar clearance-ul total mediu este de aproximativ 25 l/h 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 orală a unui singur comprimat de amoxicilină/acid clavulanic de 500 mg/125 mg. O serie de studii au evidențiat că excreția urinară a fost de 50-85% pentru amoxicilină și de 27-60% pentru acid clavulanic pe o perioadă de 24 de ore. În cazul acidului clavulanic, cea mai mare cantitate de medicament a fost excretată în primele 2 ore după administrare.

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



Farmacocinetica în funcție de vârstă:

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amoxicilinei este similar pentru copii cu vârsta între 3 luni și 2 ani, copii mai mari, și adulți. În cazul copiilor foarte mici (inclusiv nou-născuții prematuri), în prima săptămână de viață, intervalul de administrare nu trebuie să depășească două administrări zilnice, din cauza imaturității căii renale de eliminare. Deoarece pacienții vârstnici sunt mai predispuși să prezinte funcție renală scăzută, este necesară prudență în ceea ce privește alegerea dozei și poate fi utilă monitorizarea funcției renale.

Farmacocinetica în funcție de sexe:

După administrarea pe cale orală a asocierii amoxicilină/acid clavulanic la subiecți sănătoși de sex masculin și feminin, sexul nu a prezentat o influență semnificativă nici asupra farmacocineticii amoxicilinei, nici a acidului clavulanic.

Farmacocinetica în insuficiență renală:

Clearance-ul seric total al asocierii amoxicilină/acid clavulanic scade proporțional cu scăderea funcției renale. Scăderea clearance-ului medicamentului este mai pronunțată în cazul amoxicilinei decât în cazul acidului clavulanic, deoarece se excretă un procent mai mare de amoxicilină pe cale renală. De aceea, dozele din insuficiența renală trebuie să prevină acumularea de amoxicilină, menținând în același timp concentrații adecvate de acid clavulanic (vezi cap. 4.2.).

Farmacocinetica în insuficiență hepatică:

Dozarea acestui medicament în cazul pacienților cu insuficiență hepatică se va realiza cu precauție, iar funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale regulate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice 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 după doze repetate efectuate la câini cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic au evidențiat iritație gastrică, vărsături și modificări de culoare ale limbii.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină (Avicel PH 101)

Amidonglicolat de sodiu tip A

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză 15 cps

Hipromeloză 5 cps

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 4000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani



6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament se păstrează la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 blister PA-Al-PVC/Al cu 7 comprimate filmate.

Cutie cu 2 blistere PA-Al-PVC/Al cu câte 7 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9459/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2016