



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1.DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amoxiplus 500/125 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;
- Otită medie acută;
- Exacerbări acute ale bronșitelor cronice;
- Pneumonii comunitare;
- Cistite;
- Pielonefrite;
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, în special celulite, mușcături de animale, abcese dentare severe;
- Infecții osoase și articulare, în special osteomielită.

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

4.2.Doze și mod de administrare

Dozajul pentru Amoxiplus se va realiza ținându-se cont de:

- Agentul patogenul incriminat și de susceptibilitatea sa la medicamentele antibacteriene (vezi pct. 4.4.);
- Severitatea și localizarea infecției;
- Vârsta, greutatea și funcția renală a pacientului.

Pentru adulți și copii ≥ 40 kg Amoxiplus eliberează o doză zilnică totală de 1500 mg amoxicilină/375 mg acid clavulanic în condițiile în care este administrat așa cum este recomandat mai jos.

Pentru copii < 40 kg Amoxiplus furnizează o doză zilnică maximă de 2400 mg amoxicilină/600 mg acid clavulanic în condițiile în care este administrat așa cum este recomandat mai jos.

Durata tratamentului este dată de răspunsul clinic al pacientului. Unele infecții (de ex. osteomielita) necesită perioade mai lungi de tratament. Tratamentul nu trebuie prelungit peste 14 zile fără reevaluarea stării de sănătate a pacientului.



Adulți și copii cu greutatea ≥ 40 kg:

Un comprimat filmat de Amoxiplus 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, în 3 doze divizate.

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

Vârstnici:

Nu este 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, care va fi repetată la finalul dializei (deoarece concentrația serică a amoxicilinei și a acidului clavulanic este scăzută)

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. Înaintea hemodializei trebuie administrat 15 mg/3,75 mg/kg. Pentru a obține un nivel seric optim al medicamentului, se vor administra 15 mg/3,75 mg/kg după dializă.

Insuficiență hepatică:

Este necesară monitorizarea funcției hepatice la intervale regulate, iar administrarea Amoxiplus se va realiza cu prudență.

Mod de administrare:

Amoxiplus se administrează pe cale orală, la începutul mesei, pentru a minimiza o posibilă intoleranță digestivă și pentru a optimiza absorbția amoxicilinei și a acidului clavulanic.

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

4.3. Contraindicații

-Hipersensibilitate la substanțele active, la orice penicilină sau la oricare dintre excipienți.

-Antecedente de reacții severe de hipersensibilitate imediată (ex: anafilaxie) la orice alt antibiotice beta-lactamic (ex: cefalosporină, carbapenem, sau monobactam).

-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 începerea 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 apare 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.

Utilizarea 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. Această formulare nu trebuie utilizată pentru a trata sușele penicilino-rezistente de *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 morbiliform 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 un simptom 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.)

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

În timpul administrării dozelor mari de Amoxiplus trebuie menținut un aport de lichide corespunzător și un debit urinar adecvat, 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 enzimaticice de dozare a glucozei, deoarece metodele neenzimaticice pot da rezultate fals-pozitive. Prezența acidului clavulanic din 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 (de la "International Normalised Ratio") la pacienți 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 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 cursul alăptării doar după evaluarea atentă a raportului risc fetal /beneficiu matern.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau 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 (ex: reacții alergice, amețală, convulsii) (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 ($>1/10$), 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: hiperactivitate reversibilă, convulsii².

Tulburări gastro-intestinale:

- foarte frecvente: diaree;
- frecvente: greață³, vărsături;
- mai puțin frecvente: indigestie;
- cu frecvență necunoscută: colită asociată antibioterapiei⁴, melanoglosie

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, exantem pustulos acut generalizat⁹.

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 mari de Amoxiplus. Dacă reacțiile adverse gastrointestinale sunt accentuate, aceste pot fi ameliorate prin administrarea de Amoxiplus 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 TGP și/sau TGO.

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

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

⁸Vezi pct. 4.9.

⁹Vezi pct. 4.4.

¹⁰Vezi 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 simptomatic, 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 liză celulară și moarte bacteriană.

Amoxicilina poate fi degradată de către betalactamazele produse de bacteriile rezistente. În consecință, spectrul de activitate al amoxicilinei 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/farmacodinamie:

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:

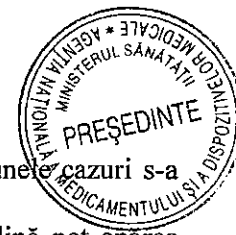
- Inactivarea amoxicilinei de către acele betalactamaze bacteriene care nu sunt ele însele inhibitate de către acidul clavulanic, inclusiv cele din clasa B, C și D.
- Alterarea PLP, ceea ce reduce afinitatea antibioticului pentru ținta sa.

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 ($\mu\text{g/ml}$)		
	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> ³	≤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
Valori critice independente de specie	≤2	4-8	>8

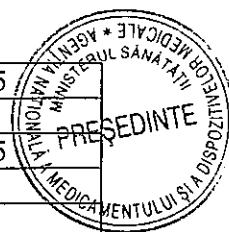
¹Valorile raportate sunt pentru concentrațiile de amoxicilină. Pentru testele de sensibilitate propuse, concentrația acidului clavulanic este fixată la 2 mg/l

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 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,
 Stafilococi coagulazo-negativi (meticilino-sensibili),
Streptococcus agalactiae,
*Streptococcus pneumoniae*²,
Streptococcus pyogenes și alți streptococi beta-hemolitici,
 Grupul *Streptococcus viridans*.

Microorganisme aerobe Gram-negative:

Capnocytophaga spp.,
Eikenella corrodens,
*Haemophilus influenzae*³,
Moraxella catarrhalis,
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*⁴

Microorganisme aerobe Gram-negative:

Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris



Microorganisme 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:
Chlamydophila pneumoniae,
Chlamidophila 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 Sensibilitate naturală intermediară în absența mecanismelor dobândite de rezistență.

5.2. Proprietăți farmacinetice

Absorbție:

Amoxicilina și acidul clavulanic disociază complet în soluții apoase la pH fiziologic. Ambele componente sunt rapid și bine absorbite în urma administrării orale. Absorbția amoxicilinei/acidului clavulanic este optimă dacă se administrează la începutul mesei. În urma administrării orale, biodisponibilitatea amoxicilinei și a acidului clavulanic este de aproximativ 70%. Profilul plasmatic al ambelor componente este similar, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă în ambele cazuri în aproximativ o oră.

În urma unui studiu realizat la voluntari sănătoși, cărora li s-a administrat amoxicilină/acid clavulanic (comprimate de 500 mg/125 mg, administrate de trei ori pe zi) în condiții de repaus alimentar s-au obținut următoarele rezultate farmacinetice:

Parametri farmacinetici medii (±SD)					
Substanță/substanțe activă/active administrată/administrate	Doze (mg)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (h)	AUC _(0-24h) (μg.h/ml)	T _{1/2} (h)
Amoxicilină					
AMX/CA 500/125 mg	500	7,19 ±2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ±8,87	1,15 ±0,20
Acid clavulanic					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 ±0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ±3,86	0,98 ±0,12
AMX-amoxicilină CA-acid clavulanic *-interval mediu					

Concentrația serică de amoxicilină și de acid clavulanic obținută în urma administrării combinației amoxicilină/acid clavulanic este similară celei obținute în urma administrării unor doze echivalente de amoxicilină și de acid clavulanic dacă aceste substanțe sunt administrate individual.

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, țesutul 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 penicilinelor 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 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, 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/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 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 copiii cu vârsta între 3 luni și 2 ani, copii mai mari, și a 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 funcție de sexe:

După administrarea orală de amoxicilină/acid clavulanic la subiecți sănătoși bărbați și femei, s-a demonstrat că nu există diferențe farmacocinetice în funcție de sex, nici în cazul amoxicilinei, nici în cazul acidului clavulanic.

Farmacocinetica în insuficiență 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 cap. 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 nonclinice nu au evidențiat nici un 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 carcinogenicitate cu amoxicilină/acid clavulanic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină

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 din PA-Al-PVC/Al cu 7 comprimate filmate.

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

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7.DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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



8.NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1792/2009/01-02

9.DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Iunie 2009

10.DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2010