

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amoksiklav 600 mg/42,9 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml de suspensie orală (echivalent cu 0,3 g pulbere) conține amoxicilină 120 mg (sub formă de amoxicilină trihidrat) și acid clavulanic 8,58 mg (sub formă de clavulanat de potasiu).

Fiecare 5 ml de suspensie orală conțin amoxicilină 600 mg (sub formă de amoxicilină trihidrat) și acid clavulanic 42,9 mg (sub formă de clavulanat de potasiu).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml de suspensie reconstituită (echivalent cu 0,3 g pulbere) conține 0,0034 mg alcool benzilic, mai puțin de 0,0008 mg etanol și mai puțin de 0,0000034 mg sulfiți.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală.

Pulbere de culoare albă până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Amoksiklav 600 mg/42,9 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții bacteriene la copii cu vârsta de cel puțin 3 luni și cu o greutate mai mică de 40 kg, infecții produse sau care se crede că ar putea fi produse de către *Streptococcus pneumoniae* penicilino-rezistent (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

- Otită medie acută
- Pneumonie dobândită în comunitate

Trebuie respectate ghidurile 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.

Alegerea dozei pentru tratamentul unui anumit tip de infecție trebuie să ia în considerare:

- Agenții patogeni preconizați și susceptibilitatea probabilă a acestora la medicamentele antibacteriene (vezi pct. 4.4)
- Severitatea și localizarea infecției
- Vârsta, greutatea și funcția renală a pacientului, așa cum este arătat mai jos.

Tratamentul nu trebuie prelungit mai mult de 14 zile fără examinare (vezi pct. 4.4 cu privire la tratamentul prelungit).

Adulți și copii cu greutatea ≥ 40 kg

Nu există experiență cu Amoksiklav 600 mg/42,9 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală la adulți și copii cu greutate ≥ 40 kg și, de aceea, nu pot fi făcute recomandări privind doza.

Copii cu greutatea < 40 kg (cu vârsta ≥ 3 luni)

Doza recomandată de Amoksiklav 600 mg/42,9 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală este de 90/6,4 mg/kg și zi în două prize.

Nu există date clinice referitoare la Amoksiklav 600 mg/42,9 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală la copii cu vârsta mai mică de 3 luni.

Insuficiență renală

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

La pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min nu este recomandată utilizarea de Amoksiklav 600 mg/42,9 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală, deoarece nu sunt disponibile recomandări privind ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

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

Mod de administrare

Amoksiklav 600 mg/42,9 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală se administrează pe cale orală.

A se administra la începutul mesei, pentru a reduce la minim potențialul de intoleranță gastro-intestinală. Pacienții trebuie să bea un pahar cu apă după administrarea suspensiei.

A se agita pentru afânare (micșorarea densității unui material granular și mărirea implicită a volumului acestei pulberi), a se adăuga apă conform recomandărilor, a se răsturna și a se agita.

A se agita flaconul înainte de administrarea fiecărei doze.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Antecedente de reacție de hipersensibilitate severă imediată (de exemplu șoc anafilactic) la alt medicament beta-lactamic (de exemplu cefalosporină, carbapenem sau monobactam).

Antecedente de icter/insuficiență hepatică provocată de amoxicilină/acid clavulanic (vezi pct. 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de inițierea tratamentului cu amoxicilină/acid clavulanic trebuie efectuată o anamneză atentă privind reacțiile anterioare de hipersensibilitate la peniciline și cefalosporine sau alte medicamente

beta-lactamice (vezi pct. 4.3 și 4.8).

La pacienții tratați cu penicilină au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (incluzând reacții anafilactoide și reacții adverse cutanate severe). De asemenea, reacțiile de hipersensibilitate pot evolua la sindrom Kounis, o reacție alergică gravă, care poate determina infarct miocardic (vezi pct. 4.8). Este mai probabil ca aceste reacții să apară la persoane cu antecedente de hipersensibilitate la penicilină și la persoane cu teren atopic. Dacă apare o reacție alergică, tratamentul cu amoxicilină/acid clavulanic trebuie întrerupt și trebuie instituit tratament alternativ adecvat.

Sindromul de enterocolită indusă de medicamente (SEIM) a fost raportat în principal la copiii cărora li s-a administrat amoxicilină/acid clavulanic (vezi pct. 4.8). SEIM este o reacție alergică care are ca simptom principal vărsăturile prelungite (1-4 ore după administrarea medicamentului) în absența simptomelor alergice cutanate sau respiratorii. Alte simptome pot include dureri abdominale, diaree, hipotensiune arterială sau leucocitoză cu neutrofilie. Au existat cazuri severe, incluzând progresie spre șoc.

În cazul în care se dovedește că o infecție este cauzată de unul sau mai multe organisme susceptibile la amoxicilină, trebuie luată în considerare conversia de la amoxicilină/acid clavulanic la amoxicilină, în conformitate cu ghidurile oficiale.

Pot apărea convulsii la pacienții cu afectarea funcției renale sau la cei cărora li se administrează doze mari (vezi pct. 4.8).

Administrarea asocierii amoxicilină/acid clavulanic trebuie evitată dacă se suspectează prezența mononucleozei infecțioase, deoarece apariția erupției cutanate morbiliforme a fost asociată cu această afecțiune după utilizarea amoxicilinei.

Utilizarea concomitentă de alopurinol în timpul tratamentului cu amoxicilină poate crește probabilitatea de apariție a unor reacții alergice cutanate.

Utilizarea prelungită poate determina ocazional suprad dezvoltarea de microorganisme nesusceptibile.

Apariția eritemului generalizat asociat cu pustule, însoțit de febră, la începutul tratamentului poate reprezenta un simptom de pustuloză exantematică acută generalizată (PEAG) (vezi pct. 4.8). Această reacție necesită întreruperea administrării de amoxicilină/acid clavulanic și contraindică orice administrare ulterioară de amoxicilină.

Amoxicilină/Acid clavulanic trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică confirmată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.8).

Evenimentele hepatice au fost raportate mai ales la bărbați și la pacienții vârstnici și se pot asocia cu tratamentul prelungit. Aceste evenimente au fost raportate foarte rar la copii. În cazul tuturor populațiilor, semnele și simptomele apar de obicei în timpul și 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. Evenimentele hepatice pot fi severe și în cazuri extrem de rare, au fost raportate decese. Acestea au survenit aproape întotdeauna la pacienții cu afecțiuni subiacente grave sau care au luat medicații concomitente cunoscute ca având potențial de reacții hepatice (vezi pct. 4.8).

Colita asociată cu antibioticele a fost raportată aproape în cazul tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv amoxicilină iar severitatea poate varia de la ușoară până la punerea vieții în pericol (vezi pct. 4.8). Prin urmare, este importantă luarea în considerare a acestui diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea oricărui antibiotic. Dacă apare colita asociată antibioticelor, tratamentul cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie imediat întrerupt, trebuie apelat la medic și început un tratament corespunzător. Medicamentele antiperistaltice sunt contraindicate în această situație.

În timpul tratamentului de lungă durată este recomandată evaluarea periodică a funcțiilor organelor și

sistemelor, inclusiv funcția renală, hepatică și hematopoietică.

La pacienții tratați cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic a fost rareori raportată prelungirea timpului de protrombină. Este necesară monitorizare corespunzătoare în cazul în care se prescriu concomitent anticoagulante. Ajustarea dozei de anticoagulante orale poate fi necesară pentru menținerea gradului dorit de anticoagulare (vezi pct. 4.5 și 4.8).

La pacienții cu debit urinar scăzut, s-a observat foarte rar cristalurie (incluzând afecțiuni renale acute), mai ales în cazul tratamentului parenteral. În timpul administrării de doze mari de amoxicilină, este recomandabil să se păstreze un aport corespunzător de lichide și un debit urinar adecvat pentru a scădea posibilitatea cristaluriei cu amoxicilină. La pacienții cu sonde urinare, trebuie verificată regulat permeabilitatea sondei (vezi pct. 4.8 și 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 Amoksiklav poate determina o legare nespecifică a IgG și albuminei de membranele hematiilor, ducând la un test Coombs fals pozitiv.

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. Prin urmare, rezultatele pozitive ale testului la pacienții tratați cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie interpretate cu precauție și trebuie confirmate de alte metode de diagnostic.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doza maximă zilnică, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține 0,017 mg alcool benzilic per 5 ml (echivalent cu 1,5 g pulbere) suspensie. Alcoolul benzilic poate provoca reacții alergice. Risc crescut indus de acumulare a alcoolului benzilic la copii mici (sub 3 luni). Volumele mari trebuie utilizate cu prudență și doar dacă este absolut necesar, în special la pacienții cu insuficiență hepatică și insuficiență renală, la femei gravide sau care alăptează din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

Acest medicament conține mai puțin de 0,004 mg alcool (etanol) per 5 ml (echivalent cu 1,5 g pulbere) suspensie. Cantitatea în 5 ml din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 1 ml de bere sau 1 ml de vin.

Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

Acest medicament conține mai puțin de 0,000017 mg sulfiți per 5 ml (echivalent cu 1,5 mg pulbere) suspensie. Poate provoca rar reacții de hipersensibilitate grave și bronhospasm.

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 practică, fără a se raporta interacțiuni. Cu toate acestea, în literatură există cazuri de creștere a INR-ului (International Normalised Ratio) la pacienții aflați în tratament cu acenocumarol sau warfarină și la care s-a prescris o cură de amoxicilină. Dacă este necesară administrarea concomitentă, timpul de protrombină sau INR-ul trebuie monitorizate cu atenție în cazul adăugării sau întreruperii amoxicilinei. În plus, pot fi necesare ajustări ale dozei de anticoagulante orale (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Metotrexat

Penicilinele pot reduce excreția metotrexatului, determinând o creștere potențială a toxicității acestuia.

Probenecid

Utilizarea concomitentă de probenecid nu este recomandată. Probenecidul scade secreția tubulară renală a amoxicilinei. Utilizarea concomitentă de probenecid poate duce la concentrații sanguine crescute și prelungite de amoxicilină, nu însă și de acid clavulanic.

Micofenolat de mofetil

La pacienții care primesc micofenolat de mofetil s-a raportat reducerea concentrației metabolitului activ acid micofenolic (AM) cu aproximativ 50% în urma administrării orale de amoxicilină și acid clavulanic. Schimbarea concentrației poate să nu exprime cu exactitate modificările expunerii totale la AM. Prin urmare, în mod normal, în absența unei dovezi clinice de disfuncție a grefei nu este necesară modificarea dozei de micofenolat de mofetil. Cu toate acestea, se recomandă monitorizarea cu atenție în timpul asocierii și la scurt timp după tratamentul cu antibiotic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Datele limitate cu privire la utilizarea asocierii amoxicilină/acid clavulanic pe perioada sarcinii la om nu au indicat un risc crescut de malformații congenitale. Într-un singur studiu la femei cu ruptură prematură de membrane fetale înainte de termen s-a raportat că tratamentul profilactic cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic se poate asocia cu un risc crescut de enterocolită necrozantă la nou-născuți. Utilizarea trebuie evitată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este considerată esențială de către medic.

Alăptarea

Ambele substanțe sunt excretate în lapte (nu se cunoaște nimic cu privire la efectul acidului clavulanic asupra sugarului alăptat natural). În consecință, este posibilă apariția, la sugarii alăptați natural, a diareei și infecțiilor fungice la nivelul mucoaselor, astfel încât alăptarea ar putea fi întreruptă. Trebuie luată în considerare posibilitatea sensibilizării. Asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie administrată în timpul perioadei de alăptare numai după evaluarea raportului risc-beneficiu de către medicul curant.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pot apărea reacții adverse (de exemplu reacții alergice, amețeli, convulsii), care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM) sunt diareea, greața și vărsăturile. RAM provenite din studiile clinice și supravegherea după punerea pe piață, prezentate conform clasificării MedDRA, pe aparate, sisteme și organe sunt enumerate mai jos.

A fost utilizată următoarea terminologie pentru a clasifica apariția reacțiilor adverse.

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Infecții și infestări

Candidoză muco-cutanată	Frecventă
Dezvoltarea unor organisme non-susceptibile	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	
Leucopenie reversibilă (inclusiv neutropenie)	Rară
Trombocitopenie	Rară
Agranulocitoză reversibilă	Cu frecvență necunoscută
Anemie hemolitică	Cu frecvență necunoscută
Prelungire a timpului de sângerare și de protrombină ¹	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	
Sindrom Kounis	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar²	
Angioedem	Cu frecvență necunoscută
Anafilaxie	Cu frecvență necunoscută
Pseudoboală a serului	Cu frecvență necunoscută
Vasculită de hipersensibilizare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	
Amețeli	Mai puțin frecvente
Cefalee	Mai puțin frecventă
Hiperactivitate reversibilă	Cu frecvență necunoscută
Convulsii ¹	Cu frecvență necunoscută
Meningită aseptică	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	
Diaree	Frecvente
Greață ³	Frecventă
Vărsături	Frecvente
Indigestie	Mai puțin frecvente
Colită asociată cu antibioticul ⁴	Cu frecvență necunoscută
Limbă cu aspect de „păr negru”	Cu frecvență necunoscută
Modificare a culorii dinților ⁵	Cu frecvență necunoscută
Sindromul de enterocolită indusă de medicamente	Cu frecvență necunoscută
Pancreatită acută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	
Creștere a valorilor serice ale ASAT și/sau ALAT ⁶	Mai puțin frecvente
Hepatită ⁷	Cu frecvență necunoscută
Icter colestatic ⁷	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat⁸	
Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecventă
Prurit	Mai puțin frecvent
Urticarie	Mai puțin frecventă
Eritem polimorf	Rar
Sindrom Stevens-Johnson	Cu frecvență necunoscută
Necroliză epidermică toxică	Cu frecvență necunoscută

Dermatită buloasă exfoliativă	Cu frecvență necunoscută
Pustuloză exantematoasă acută generalizată (PEGA) ¹	Cu frecvență necunoscută
Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)	Cu frecvență necunoscută
Boală cu IgA liniară	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Nefrită interstițială	Cu frecvență necunoscută
Cristalurie (incluzând afecțiuni renale acute) ⁹	Cu frecvență necunoscută
<p>¹ Vezi pct. 4.4</p> <p>² Vezi pct. 4.3 și 4.4.</p> <p>³ Greșă este frecvent asociată cu doze mari administrate oral. Dacă simptomatologia digestivă este importantă, medicamentul poate fi luat la începutul mesei.</p> <p>⁴ Inclusiv colită pseudomembranoasă sau hemoragică (vezi pct. 4.4).</p> <p>⁵ Modificarea culorii suprafeței dinților a fost raportată foarte rar la copii. O igienă orală bună poate ajuta la prevenirea modificării culorii dinților, deoarece poate fi îndepărtată, de obicei, prin periaj</p> <p>⁶ O creștere moderată a valorilor serice ale ASAT și/sau ALAT a fost observată și la pacienții tratați cu antibiotice beta-lactamice, dar semnificația acestei observații nu este cunoscută.</p> <p>⁷ Aceste evenimente au fost observate și la alte peniciline și cefalosporine (vezi pct. 4.4).</p> <p>⁸ Dacă apar semne de dermatită de hipersensibilitate tratamentul trebuie oprit (vezi pct. 4.4).</p> <p>⁹ Vezi pct. 4.9.</p>	

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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome și semne de supradozaj

Simptomele gastro-intestinale și dezechilibrele hidro-electrolitice pot fi manifeste. A fost observată cristaluria cu amoxicilină, în unele cazuri ducând la insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Pot să apară convulsii la pacienții cu insuficiență renală sau la cei cărora li se administrează doze mari.

S-a raportat faptul că amoxicilina precipită pe sondele urinare, mai ales după administrarea de doze mari pe cale intravenoasă. Trebuie verificată regulat permeabilitatea sondei (vezi pct. 4.4).

Tratamentul intoxicației

Simptomele gastro-intestinale pot fi tratate simptomatic, având în vedere echilibrul hidro-electrolitic.

Amoxicilină/acid clavulanic poate fi îndepărtat din circulație prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antibacteriene pentru uz sistemic; 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 denumite 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 peptidoglicanului duce la slăbirea structurii peretelui celular, care este, de obicei, urmată de liză celulară și moarte.

Amoxicilina poate fi degradată de beta-lactamaze produse de bacterii rezistente și prin urmare, spectrul activității amoxicilinei în monoterapie nu include organisme care pot produce aceste enzime.

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

Relație farmacocinetică/farmacodinamie

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

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 de clasă B, C sau 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-negative.

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 ($\mu\text{g/ml}$)		
	Sensibil	Intermediar	Rezistent
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁴	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1-2	> 2

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

² Valorile raportate sunt pentru oxacilină.

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

⁴ Valorile 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 obișnuit sensibile
<u>Microorganisme gram-pozitiv aerobe</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la meticilină)* <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> și alți streptococi beta-hemolitici
<u>Microorganisme gram-negativ aerobe</u> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i>
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă
<u>Microorganisme gram-negativ aerobe</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Microorganisme cu rezistență naturală
<u>Microorganisme gram-negativ aerobe</u> <i>Legionella pneumophila</i>
<u>Alte microorganisme</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
*Toți stafilococii meticilino-rezistenți sunt rezistenți la amoxicilină/acid clavulanic. ¹ Această formulare de amoxicilină/acid clavulanic este adecvată pentru tratamentul infecțiilor cu <i>Streptococcus pneumoniae</i> rezistent la penicilină numai pentru indicațiile aprobate (vezi pct. 4.1). 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 soluție apoasă 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 unei mese. După administrare pe cale orală, amoxicilina și acidul clavulanic prezintă o biodisponibilitate de aproximativ 70%. Profilurile plasmatiche ale ambelor componente sunt similare, iar timpul de atingere a concentrației plasmatiche maxime (T_{max}) în ambele cazuri

este de aproximativ o oră.

Valorile medii (\pm DS) ale parametrilor farmacocinetici sunt prezentate mai jos pentru amoxicilină/acid clavulanic administrat la copii și adolescenți, în doze de 45 mg/3,2 mg/kg la intervale de 12 ore.

Valorile medii (\pm DS) ale parametrilor farmacocinetici				
Substanță(e) activă(e) administrată(e)	C_{max}	T_{max} *	ASC(0-24 ore)	$T_{1/2}$
	(μ g/ml)	(ore)	(μ g x oră/ml)	(ore)
Amoxicilină				
amoxicilină/acid clavulanic în doză de AMX 45 mg/kg și AC 3,2 mg/kg la intervale de 12 ore	15,7 \pm 7,7	2,0 (1,0-4,0)	59,8 \pm 20,0	1,4 \pm 0,35
Acid clavulanic				
amoxicilină/acid clavulanic în doză de AMX 45 mg/kg și AC 3,2 mg/kg la intervale de 12 ore	1,7 \pm 0,9	1,1 (1,0-4,0)	4,0 \pm 1,9	1,1 \pm 0,29
AMX – amoxicilină, AC – acid clavulanic * Valoarea mediană (intervalul)				

Concentrațiile plasmatice 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 aproximativ 0,3-0,4 l/kg pentru amoxicilină și 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, țesuturi musculare, lichid sinovial și peritoneal, bilă și puroi. 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 lapte. De asemenea pot fi detectate în lapte urme de acid clavulanic (vezi pct. 4.6).

S-a demonstrat că atât amoxicilina cât și acidul clavulanic străbat bariera placentară (vezi pct. 4.6).

Metabolizare

Amoxicilina este parțial excretată 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 este eliminat pe cale urinară și în materiile fecale și sub formă de dioxid de carbon, în aerul expirat.

Eliminare

Calea majoră de eliminare pentru amoxicilină este cea renală, în timp ce acidul clavulanic este eliminat atât pe cale renală cât și prin mecanisme non-renale.

Asocierea amoxicilină/acid clavulanic are un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de

aproximativ o oră și un clearance mediu total de aproximativ 25 l/oră la subiecții sănătoși. Aproximativ 60-70% din amoxicilină și aproximativ 40-65% din acidul clavulanic este excretat nemodificat în urină în timpul primelor 6 ore după administrarea unui singur comprimat de amoxicilină/acid clavulanic 250 mg/125 mg sau 500 mg/125 mg. Diverse studii au evidențiat că excreția urinară a fost de 50-85% pentru amoxicilină și 27-60% pentru acidul 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.

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

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. Pentru copii 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 este mai probabil să prezinte funcție renală scăzută, este necesară prudență în ceea ce privește alegerea dozei și poate fi utilă monitorizarea funcției renale.

Sex

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

Insuficiență renală

Clearance-ul total seric 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. Prin urmare, dozele din insuficiența renală trebuie să prevină acumularea de amoxicilină, menținând în același timp concentrații adecvate de acid clavulanic (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică trebuie stabilite cu precauție dozele, 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 și vărsături și modificări de culoare ale limbii.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu Amoksiklav sau cu componentele sale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric

Citrat de sodiu

Celuloză microcristalină

Carmeloza sodică

Gumă xantan

Dioxid de siliciu coloidal anhidru,

Dioxid de siliciu

Aromă de zmeură (care conține aromă artificială, maltodextrină de porumb, propilenglicol, triacetat de gliceril, alcool benzilic, etanol și sodiu),

Aromă de portocală (care conține aromă naturală și artificială, maltodextrină de porumb, amidon de porumb, sodiu și sulfiți)

Aromă de caramel (care conține aromă artificială, maltodextrină de porumb, citrat de trietil, etanol și sodiu), Zaharină sodică (E 954)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere uscată: 2 ani

Suspensia reconstituită: 10 zile.

Suspensia reconstituită trebuie păstrată la temperaturi de 2°C – 8°C și utilizată în decurs de 10 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Pentru condițiile de păstrare după reconstituire vezi pct. 6.3

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă brună (clasa a III-a hidrolitică) cu capacitatea de 100 ml sau 180 ml închis cu capac cu filet din polipropilenă prevăzut cu membrană de sigilare sau cu capac cu filet din polipropilenă/polietilenă cu sistem de siguranță pentru copii prevăzut cu membrană de sigilare, ambalat împreună cu o seringă dozatoare, cu un corp din polipropilenă și piston și dop din polietilenă. Seringa dozatoare este marcată de la 0,5 ml până la 5 ml. Fiecare marcaj negru reprezintă 0,1 ml.

Un flacon cu 17,7 g pulbere (pentru prepararea a 50 ml suspensie)

Un flacon cu 33,8 g pulbere (pentru prepararea a 100 ml suspensie)

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Verificați dacă sigiliul capacului este intact înainte de utilizare. Agitați flaconul pentru a afâna pulberea. Se adaugă aproximativ 2/3 din cantitatea totală de apă pentru reconstituire (vezi tabelul de mai jos) și se agită energetic. Adăugați restul de apă și agitați energetic din nou.

Reconstituire alternativă: agitați flaconul, pentru a afâna pulberea. Umpleți flaconul cu apă până sub marcajul de pe eticheta flaconului. Închideți capacul, întoarceți flaconul și agitați energetic. Apoi, adăugați apă în flacon exact până la marcaj. Închideți din nou capacul, întoarceți flaconul și agitați energetic.

După reconstituire, medicamentul devine o suspensie omogenă, de culoare aproape albă până la galben deschis.

Concentrație	Volumul de apă care trebuie adăugat la reconstituire (ml)	Volumul final al suspensiei orale reconstituite (ml)
600 mg/42,9 ml/5 ml	46	50
600 mg/42,9 ml/5 ml	88	100

A se agita energic flaconul înainte de administrarea fiecărei doze.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459
București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13749/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .