

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amoksiklav 400 mg/57 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 5 ml de suspensie orală conțin amoxicilină 400 mg sub formă de amoxicilină trihidrat și acid clavulanic 57 mg sub formă de clavulanat de potasiu – în proporție de 7:1.

Excipienți cu efect cunoscut:

5 ml de suspensie orală conțin 0,00312 mg alcool benzilic și 16,64 mg aspartam (E951).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală

Pulbere de culoare albă până la slab-gălbuie.

Suspensia reconstituită – suspensie omogenă de culoare albă până la slab-gălbuie.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

- Sinuzită bacteriană acută (diagnosticată corespunzător)
- Otită medie acută
- Acutizări ale bronșitei cronice (diagnosticate corespunzător)
- Pneumonie dobândită în comunitate
- Cistită
- Pielonefrită
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, mai ales celulită, mușcăături de animale, abcese dentare severe cu celulită difuzantă
- Infecții osoase și articulare, mai ales osteomielită.

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

#### **4.2 Doze și mod de administrare**

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

Alegerea dozei pentru tratamentul unui anumit tip de infecție trebuie să 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 Amoksiklav (de exemplu, a acelor care eliberează doze mai mari de amoxicilină și/sau alte rapoarte amoxicilină/acid clavulanic) trebuie considerată ca fiind necesară (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pentru copii cu greutatea < 40 kg, această formulare de Amoksiklav eliberează o doză totală zilnică de 1000-2800 mg amoxicilină/143-400 mg acid clavulanic, când 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 Amoksiklav, 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, osteomielite) necesită perioade mai lungi de tratament. Tratamentul nu trebuie să depășească 14 zile, fără o reevaluare de către medic. La copii, dozele exacte de medicament se stabilesc pe baza greutății corporale.

Dozele zilnice uzuale recomandate sunt:

##### Adulți și copii cu greutatea peste 40 kg

Sunt recomandate alte forme farmaceutice, cum ar fi comprimatele, de concentrații diferite.

##### Nou-născuți și sugari sub vârsta de 2 luni:

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la dozele de Amoksiklav din formulările cu raport 7:1 la pacienții cu vârsta mai mică de 2 luni. Ca urmare, nu se pot face recomandări privind dozele la această grupă de pacienți.

##### Copii cu greutatea < 40 kg

Doze recomandate:

- 25 mg/3,6 mg/kg și zi până la 45 mg/6,4 mg/kg și zi în două prize;
- pentru unele infecții (cum ar fi otită medie, sinuzită și infecții ale căilor respiratorii inferioare) se poate lua în considerare o doză de până la 70 mg/10 mg/kg și zi în două prize.

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la dozele de Amoksiklav din formulările cu raport 7:1 mai mari de 45 mg/6,4 mg per kg și zi la copiii cu vârsta sub 2 ani.

Seringa dozatoare este inclusă pentru dozarea și administrarea suspensiei

Suspensie orală 457 mg/5 ml		
Greutate corporală	Infecții severe	Infecții moderate
30 – 40 kg	2 x 2 seringi dozatoare *	2 x 1 ¼
20 – 30 kg	2 x 1 ½	2 x 1
15 – 20 kg	2 x 1	2 x ¾
10 – 15 kg	2 x ¾	2 x ½
5 - 10 kg	2 x ½	2 x ¼

Doza zilnică exactă trebuie stabilită pe baza greutății corporale a copilului.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

Amoksiklav trebuie administrat cu prudență la acești pacienți și funcția hepatică trebuie monitorizată periodic (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Pacienți cu 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 formulărilor de Amoksiklav cu un raport amoxicilină–acid clavulanic de 7:1, deoarece nu sunt disponibile recomandări privind ajustarea dozelor.

#### Mod de administrare

Amoksiklav se administrează pe cale orală.

A se administra în timpul mesei pentru a reduce la minim potențialul de intoleranță gastro-intestinală.

Tratamentul poate fi început parenteral conform RCP corespunzător formulării I.V. și continuat cu un preparat oral.

#### *Amoksiklav 400 mg/57 mg/5 ml, flacon de 35 ml pulbere pentru suspensie orală:*

Agitați flaconul pentru dispersarea pulberii, adăugați 34 ml apă fiartă și răcită în două etape (întâi până la 2/3 și apoi până la semnul de pe eticheta flaconului) și agitați bine de fiecare dată. Agitați bine înainte de utilizare.

#### *Amoksiklav 400 mg/57 mg/5 ml, flacon de 70 ml pulbere pentru suspensie orală:*

Agitați flaconul pentru dispersarea pulberii, adăugați 66 ml apă fiartă și răcită în două etape (întâi până la 2/3 și apoi până la semnul de pe eticheta flaconului) și agitați bine de fiecare dată. Agitați bine înainte de utilizare.

#### *Amoksiklav 400 mg/57 mg/5 ml, flacon de 140 ml pulbere pentru suspensie orală:*

Agitați flaconul pentru dispersarea pulberii, adăugați 132 ml apă fiartă și răcită în două etape (întâi până la 2/3 și apoi până la semnul de pe eticheta flaconului) și agitați bine de fiecare dată. Agitați bine înainte de utilizare.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre peniciline sau la oricare dintre excipienți.

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

Antecedente de icter/insuficiență hepatică din cauza amoxicilinei/acidului 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 reacții de hipersensibilitate anterioare la peniciline, cefalosporine sau alte antibiotice beta-lactamice (vezi pct. 4.3 și 4.8).

La pacienții tratați cu penicilină au fost raportate reacții de hipersensibilitate (anafilactice) grave și ocazional letale (incluzând reacții anafilactoide și reacții adverse cutanate severe). 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 dovedește că o infecție este provocată de un microorganism/microorganisme sensibil/sensibile la amoxicilină, atunci trebuie luată în considerare trecerea de la amoxicilină/acid clavulanic la amoxicilină, conform ghidurilor oficiale.

Utilizarea Amoksiklav nu este indicată când există un risc mare ca prezumtivii agenți patogeni să aibă o sensibilitate scăzută sau rezistență la antibiotice beta-lactamice, care nu este mediată de beta-lactamaze 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 (vezi pct. 4.8).

Asocierea 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.

Utilizarea concomitentă de alopurinol în timpul tratamentului cu amoxicilină poate determina creșterea riscului de reacții cutanate alergice.

Utilizarea prelungită poate să ducă ocazional la proliferarea microorganismelor care nu sunt sensibile.

Apariția la începerea tratamentului eritemului generalizat subfebril 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 precauție 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, iar severitatea poate varia de la ușoară până la punerea vieții în pericol (vezi pct. 4.8). De aceea, 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 insuficiență renală, doza trebuie ajustată în conformitate cu gradul de insuficiență (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 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. 4.9).

Se recomandă ca în cazul testării prezenței de glucoză în urină în timpul tratamentului cu medicamente care conțin amoxicilină, să se utilizeze metode enzimatice 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. 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.

Amoksiklav 400 mg/57 mg/5 ml conține alcool benzilic, aspartam (E951), sodiu și potasiu. Acest medicament conține 0,00312 mg alcool benzilic per 5 ml suspensie. Alcool benzilic poate determina reacții alergice.

Alcoolul benzilic este asociat cu un risc crescut de reacții adverse severe, incluzând dificultăți la

respirație (numite sindrom gasping) la copiii mici.

Nu administrați acest medicament la nou născut (cu vârsta până la 4 săptămâni) fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Nu administrați acest medicament la copiii mici (cu vârsta sub 3 ani) timp de mai mult de o săptămână, fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă sunteți gravidă sau alăptați. Acest lucru este necesar deoarece în corpul dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic care pot determina reacții adverse (acidoză metabolică).

Acest medicament conține 16,64 mg aspartam per 5 ml suspensie. Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu fenilcetonurie

Nu există date non-clinice sau clinice privind administrarea aspartamului la sugari cu vârsta sub 12 săptămâni.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 5 ml suspensie orală, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per 5 ml suspensie orală, adică practic „nu conține potasiu”.

#### **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. 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)

<b><u>Infecții și infestări</u></b>	
Candidoză muco-cutanată	Frecvente
Dezvoltarea unor organisme non-susceptibile	Cu frecvență necunoscută
<b><u>Tulburări hematologice și limfatice</u></b>	
Leucopenie reversibilă (inclusiv neutropenie)	Rare
Trombocitopenie	Rare
Agranulocitoză reversibilă	Cu frecvență necunoscută
Anemie hemolitică	Cu frecvență necunoscută
Prelungirea timpului de sângerare și de protrombină <sup>1</sup>	Cu frecvență necunoscută

<b><u>Tulburări ale sistemului imunitar</u></b> <sup>10</sup>	
Edem angioneurotic	Cu frecvență necunoscută
Anafilaxie	Cu frecvență necunoscută
Pseudoboala serului	Cu frecvență necunoscută
Vasculită de hipersensibilizare	Cu frecvență necunoscută
<b><u>Tulburări ale sistemului nervos</u></b>	
Amețeli	Mai puțin frecvente
Cefalee	Mai puțin frecvente
Hiperactivitate reversibilă	Cu frecvență necunoscută
Convulsii <sup>2</sup>	Cu frecvență necunoscută
Meningită aseptică	Cu frecvență necunoscută
<b><u>Tulburări gastro-intestinale</u></b>	
Diaree	Foarte frecvente
Greață <sup>3</sup>	Frecvente
Vărsături	Frecvente
Indigestie	Mai puțin frecvente
Colită antibiotic asociată <sup>4</sup>	Cu frecvență necunoscută
Limbă cu aspect de "păr negru"	Cu frecvență necunoscută
<b><u>Tulburări hepatobiliare</u></b>	
Creșterea ASAT și/sau ALAT <sup>5</sup>	Mai puțin frecvente
Hepatită <sup>6</sup>	Cu frecvență necunoscută
Icter colestatic <sup>6</sup>	Cu frecvență necunoscută
<b><u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u></b> <sup>7</sup>	
Erupție cutanat	Mai puțin frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente
Urticarie	Mai puțin frecvente
Eritem multiform	Rare
Sindrom Stevens-Johnson	Cu frecvență necunoscută
Necroliză epidermică toxică	Cu frecvență necunoscută
Dermatită buloasă exfoliativă	Cu frecvență necunoscută
Pustuloză exantematoasă acută generalizată (AGEP) <sup>9</sup>	Cu frecvență necunoscută
Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)	Cu frecvență necunoscută
<b><u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u></b>	
Nefrită interstițială	Cu frecvență necunoscută
Cristaliurie <sup>8</sup>	Cu frecvență necunoscută
<sup>1</sup> Vezi pct. 4.4	
<sup>2</sup> Vezi pct. 4.4.	
<sup>3</sup> Greața este frecvent asociată cu doze orale mari. Dacă simptomatologia digestivă este importantă medicamentul poate fi luat la începutul mesei.	



<sup>4</sup> Inclusiv colită pseudomembranoasă sau hemoragică (vezi pct. 4.4).

<sup>5</sup> O creștere moderată a nivelului ALAT și SAT a fost observată și la pacienții tratați cu antibiotice beta-lactamice, dar semnificația acestei observații nu este cunoscută.

<sup>6</sup> Astfel de fenomene au fost observate și la alte peniciline și cefalosporine (vezi pct. 4.4).

<sup>7</sup> Dacă apar semne de dermatită de hipersensibilizare tratamentul trebuie oprit (vezi pct. 4.4).

<sup>8</sup> Vezi pct. 4.9.

<sup>9</sup> Vezi pct. 4.4

<sup>10</sup> Vezi pct. 4.3 și 4.4

## Raportarea reacțiilor adverse

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. Amoxicilina/acidul 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

### Mod 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 de aceea, 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.

#### 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].

#### 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 inhibitate 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 (μg/ml)		
	Sensibil	Intermediar <sup>2</sup>	Rezistent
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤1	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤1	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤2	-	>2
Stafilococi coagulazo- negativi <sup>2</sup>	≤0,25		>0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤4	8	>8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤0,25	-	>0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤0,5	1-2	>2
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	>8
Anaerobi gram-negativi <sup>1</sup>	≤4	8	>8
Anaerobi gram-pozitivi <sup>1</sup>	≤4	8	>8
Valori critice independente de specie	≤2	4-8	>8

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

<sup>2</sup> Valorile raportate sunt pentru oxacilină.

<sup>3</sup> Valorile prag din tabel se bazează pe valorile critice de sensibilitate la ampicilină.

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

<sup>5</sup> 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

##### Microorganisme gram-pozitive aerobe

*Enterococcus faecalis*

*Gardnerella vaginalis*

*Staphylococcus aureus* (sensibil la meticilină)<sup>‡</sup>

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>

*Streptococcus pyogenes*\* și alți streptococi beta-hemolitici

Grupul *Streptococcus viridans*

##### Microorganisme gram-negative aerobe

*Capnocytophaga* spp.

*Eikenella corrodens*

*Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

*Moraxella catarrhalis*

*Pasteurella multocida*

##### Microorganisme anaerobe

*Bacteroides fragilis*

*Fusobacterium nucleatum*

*Prevotella* spp.

#### Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă

##### Microorganisme gram-pozitive aerobe

*Enterococcus faecium*<sup>§</sup>

##### Microorganisme gram-negative aerobe

*Escherichia coli*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

##### Microorganisme cu rezistență naturală

<p><u>Microorganisme gram-negative aerobe</u></p> <p><i>Acinetobacter</i> sp.  <i>Citrobacter freundii</i>  <i>Enterobacter</i> sp.  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Providencia</i> spp.  <i>Pseudomonas</i> sp.  <i>Serratia</i> sp.  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Alte microorganisme</u></p> <p><i>Chlamydophila pneumoniae</i>  <i>Chlamydophila psittaci</i>  <i>Coxiella burnetti</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p> <p>§ Sensibilitate intermediară naturală în absența dobândirii mecanismelor de rezistență.      † Toți stafilococii metilino-rezistenți sunt rezistenți la amoxicilină/acid clavulanic.  <sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> 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).  <sup>2</sup> În unele țări ale UE, au fost raportate cu o frecvență mai mare de 10% tulpini cu sensibilitate scăzută.</p>
--

## 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. 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<sub>max</sub>) în ambele cazuri este de aproximativ o oră.

Rezultatele de farmacocinetică dintr-un studiu, în care amoxicilina/acidul clavulanic (comprimate 875 mg/125 mg de două ori pe zi) s-au administrat în condiții de repaus alimentar la un lot de voluntari sănătoși sunt prezentate mai jos.

Valorile medii (± DS) ale parametrilor farmacocinetici					
Medicament administrat	Doză (mg)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	* (ore)	ASC(0-24h) ((μg.h/ml)	T <sub>1/2</sub> (ore)
<b>Amoxicilină</b>					
AMX/AC 875 mg/125 mg	875	11,64 + 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 + 1,31	1,19 +0,21
<b>Acid clavulanic</b>					
AMX/AC 875 mg/125 mg	125	2,18 + 0,99	1,5 (1,0-2,0)	15,72 + 3,86	0,98 + 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 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 penicilinelor, 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 fecale și sub formă de dioxid de carbon, în aerul expirat.

#### Eliminare

Calea principală 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 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 Amoksiklav 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 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. De aceea, 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**

Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Gumă Xanthan  
Aromă de căpșuni (conține alcool benzilic)  
Crospovidonă  
Aspartam (E951)  
Carmeloză sodică  
Dioxid de siliciu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

Medicamentul în ambalajul original - 3 ani

După prepararea suspensiei, aceasta rămâne stabilă 7 zile, dacă este păstrată la temperaturi între 2-8°C.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

Suspensia reconstituită se păstrează la frigider (2-8°C) și se utilizează în cel mult 7 zile.

A se agita flaconul înainte de fiecare utilizare.

A se păstra flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună cu pulbere pentru 35 ml suspensie orală închis cu capac cu filet din PP/PE, prevăzut cu membrană de sigilare și inel de siguranță și o seringă dozatoare cu marcaje pentru măsurarea volumelor de 1,25; 2,5 și 5 ml.

Cutie cu un flacon din sticlă brună cu pulbere pentru 70 ml suspensie orală închis cu capac filet din PP/PE, prevăzut cu membrană de sigilare și inel de siguranță și o seringă dozatoare cu marcaje pentru măsurarea volumelor de 1,25; 2,5 și 5 ml.

Cutie cu un flacon din sticlă brună cu pulbere pentru 140 ml suspensie orală închis cu capac cu filet din PP/PE, prevăzut cu membrană de sigilare și inel de siguranță și o seringă dozatoare cu marcaje pentru măsurarea volumelor de 1,25; 2,5 și 5 ml.

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

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se verifica dacă sigiliul capacului este intact înainte de utilizare. Acest medicament nu trebuie utilizat dacă în flacon se observă aglomerări de pulbere înainte de reconstituire. A se agita flaconul pentru afânarea pulberii.

A se adăuga apă (conform recomandării de mai jos), a se răsturna și a se agita energic. Ca alternativă, a se umple flaconul cu apă până aproape de semnul de pe eticheta flaconului, a se răsturna și a se agita energic, apoi a se umple cu apă exact până la semn, a se răsturna și a se agita energic din nou.

Concentrație	Volumul de apă care trebuie adăugat la reconstituire (ml)	Volumul final al suspensiei orale reconstituite (ml)
400 mg/57 mg/5ml	34 ml	35 ml
	66 ml	70 ml
	118 ml	140 ml

A se agita energic flaconul înainte de administrarea fiecărei doze.

Culoarea suspensiei reconstituite este albă până la slab-gălbuie.

După reconstituire, medicamentul nu trebuie utilizat dacă culoarea suspensiei este diferită de cea descrisă anterior.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14659/2022/01-02-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Septembrie 2022

**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>.