

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amoxicilină/Acid Clavulanic Gemax Pharma 875 mg/125 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține amoxicilină 875 mg sub formă de amoxicilină trihidrat și acid clavulanic 125 mg sub formă de clavulanat de potasiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, în formă de capsulă, cu dimensiuni de aprox. 21,50 mm x 10,00 mm ± 0,20 mm, gravate pe o față cu „C” și „49” de o parte și de alta a liniei mediane și netede pe cealaltă față.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Amoxicilină/Acid Clavulanic Gemax Pharma este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți, adolescenți și copii (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1):

- Sinuzită bacteriană acută (diagnosticată corespunzător)
- Otita medie acută
- Exacerbări acute ale bronșitei cronice (diagnosticată corespunzător)
- Pneumonie comunitară
- Cistită
- Pielonefrită
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, în special celulită, mușcătură de animal, abces dentar sever cu celulită difuză
- Infecții ale oaselor și articulațiilor, în special osteomielită.

Trebuie luate în considerare recomandările din ghidurile de tratament oficiale privind utilizarea adecvată a antibioticelor.

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 pentru componente individuale.

Doza de Amoxicilină/Acid Clavulanic Gemax Pharma selectată pentru tratamentul unei infecții specifice trebuie să ia în considerare:

Agenții patogeni suspecți și sensibilitatea lor probabilă la medicamente antibacteriene (vezi pct. 4.4).

- Severitatea și localizarea infecției.
- Vârsta, greutatea și funcția renală ale pacientului, așa cum este arătat mai jos.

Utilizarea formelor farmaceutice alternative ale medicamentelor similare (de exemplu, cele care furnizează doze mai mari de amoxicilină și/sau cu cantități diferite de amoxicilină și acid clavulanic) trebuie avută în vedere dacă este necesar (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pentru adulți, adolescenți și copii cu greutatea ≥ 40 kg, această formă farmaceutică de Amoxicilină/Acid Clavulanic Gemax Pharma furnizează o doză zilnică totală de 1750 mg amoxicilină/250 mg acid clavulanic cu administrare de două ori pe zi și

2625 mg amoxicilină/375 mg acid clavulanic cu administrare de trei ori pe zi, atunci când este administrată conform recomandărilor de mai jos.

Pentru copiii cu greutatea < 40 kg, această formă farmaceutică de Amoxicilină/Acid Clavulanic Gemax Pharma furnizează o doză zilnică maximă de 1000-2800 mg amoxicilină/143-400 mg acid clavulanic, atunci când este administrată conform recomandărilor de mai jos. Dacă se consideră că este necesară o doză zilnică mai mare de amoxicilină, se recomandă prescrierea unui alt medicament pentru a evita administrarea unor doze zilnice mari care nu sunt necesare de acid clavulanic (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Durata tratamentului trebuie să fie determinată de răspunsul clinic al pacientului. Unele infecții (de exemplu, osteomielita) necesită perioade mai lungi de tratament. Tratamentul nu trebuie prelungit mai mult de 14 zile fără reexaminarea pacientului (vezi pct. 4.4 referitor la tratamentul prelungit).

Adulți, adolescenți și copii cu greutatea ≥ 40 kg

Doze recomandate:

- doză standard (pentru toate indicațiile): 875 mg/125 mg de două ori pe zi;
- doză mai mare (în special pentru infecții precum otită medie, sinuzită, infecții ale căilor respiratorii inferioare și infecții ale tractului urinar): 875 mg/125 mg de trei ori pe zi.

Copii cu greutatea < 40 kg

Doze recomandate:

- 25 mg/3,6 mg/kg corp/zi până la 45 mg/6,4 mg/kg corp/zi administrate în două prize separate;
- până la 70 mg/10 mg/kg corp/zi administrate în două prize separate pot fi luate în considerare pentru unele infecții (precum otită medie, sinuzită și infecții ale căilor respiratorii inferioare).

Deoarece comprimatele nu pot fi divizate, copiii cu greutatea mai mică de 25 kg nu trebuie tratați cu comprimate de Amoxicilină/Acid Clavulanic Gemax Pharma.

La copiii cu greutate mai mică de 25 kg este de preferat să se administreze tratament cu medicamente într-o formă farmaceutică diferită (de exemplu, suspensie sau plicuri de uz pediatric).

Nu sunt disponibile date clinice pentru forma farmaceutică de Amoxicilină/Acid Clavulanic Gemax Pharma cu raportul 7:1 pentru dozele mai mari de 45 mg/6,4 mg per kg corp/zi la copiii sub 2 ani.

Nu există date clinice pentru formele farmaceutice de Amoxicilină/Acid Clavulanic Gemax Pharma cu raportul 7:1 la copiii cu vârsta sub 2 luni. Prin urmare, nu se pot face recomandări privind dozele la această grupă de vârstă.

Tabelul de mai jos explică doza administrată (în mg/kg corp) la copiii cu greutatea între 25 kg și 40 kg care au luat un singur comprimat de 875 mg/125 mg.

Greutate corporală [kg]	40	35	30	25	Doză unică recomandată [mg/kg corp] (vezi mai sus)
-------------------------	----	----	----	----	--

Amoxicilină [mg/kg corp] pentru o singură doză (1 comprimat filmat)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5 – 22,5 (până la 35)
Acid clavulanic [mg/kg corp] pentru o singură doză (1 comprimat filmat)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8 – 3,2 (până la 5)

Vârstnici

Ajustarea dozei nu este considerată necesară.

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 se recomandă utilizarea formei farmaceutice de Amoxicilină/Acid Clavulanic Gemax Pharma cu un raport amoxicilină/acid clavulanic de 7:1 deoarece nu există recomandări privind ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

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

Mod de administrare

Amoxicilină/Acid Clavulanic Gemax Pharma este pentru administrare orală.

Amoxicilină/Acid Clavulanic Gemax Pharma trebuie administrat în timpul mesei pentru a reduce posibilitatea apariției intoleranței gastro-intestinale.

Tratamentul poate fi început pe cale parenterală, respectând recomandările din RCP-ul medicamentului în formă farmaceutică intravenoasă (i.v.), și apoi continuat cu medicamentul pentru administrare orală.

4.3 Contraindicații

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

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

Istoricul 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 amoxicilină/acid clavulanic trebuie efectuată anamneza atentă pentru reacții anterioare de hipersensibilitate la peniciline, cefalosporine sau alte beta-lactamine (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Reacțiile de hipersensibilitate grave și uneori letale (care includ reacții adverse anafilactoide și cutanate severe) au fost raportate la pacienții aflați în tratament cu penicilină. De asemenea, reacțiile de hipersensibilitate se pot agrava cu evoluție la sindrom Kounis, care este o reacție alergică gravă care poate determina apariția infarctului miocardic (vezi pct. 4.8). Este mai probabil ca aceste reacții să apară la persoanele cu istoric de hipersensibilitate la penicilină și la persoane cu teren atopic. Dacă apare o reacție alergică, tratamentul cu amoxicilină/acid clavulanic trebuie oprit și trebuie instituit tratamentul alternativ corespunzător.

Sindromul de enterocolită indusă de medicamente (SEIM) a fost raportat în principal la copiii care au primit tratament cu amoxicilină/clavulanat (vezi pct. 4.8). SEIM este o reacție alergică care are ca simptom principal vărsăturile prelungite (care apar după 1-4 ore de la administrarea medicamentului) în absența simptomelor alergice cutanate sau respiratorii. Alte simptome pot include durerea abdominală,

diareea, hipotensiunea arterială sau leucocitoza cu neutrofilie. Au existat și cazuri severe care au evoluat la șoc.

În cazul în care se dovedește că o infecție este provocată de microorganisme sensibile la amoxicilină, atunci trebuie luată în considerare schimbarea tratamentului de la combinația amoxicilină/acid clavulanic la amoxicilină, în conformitate cu recomandările din ghidurile de tratament oficiale.

Această combinație cu doză fixă de Amoxicilină/Acid Clavulanic Gemax Pharma nu este adecvată pentru utilizare dacă există un risc crescut ca agenții patogeni prezumtivi să prezinte rezistență la beta-lactamine, rezistență care nu este mediată de beta-lactamaze sensibile la inhibare de către acidul clavulanic. Această formă farmaceutică nu trebuie utilizată pentru a trata infecțiile cu *S. pneumoniae* rezistent la penicilină.

Pot apărea crize convulsive la pacienții cu funcție renală afectată sau la cei care primesc tratament cu doze mari (vezi pct. 4.8).

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

Utilizarea concomitentă de alopurinol în timpul tratamentului cu amoxicilină poate crește posibilitatea apariției de reacții alergice cutanate.

Utilizarea prelungită poate ocazional determina proliferarea excesivă a microorganismelor rezistente.

Apariția unui eritem generalizat subfebril asociat cu pustule la inițierea tratamentului poate fi un simptom al pustulozei exantematice generalizate acute (PEGA) (vezi pct. 4.8). Această reacție necesită oprirea tratamentului cu Amoxicilină/Acid Clavulanic Gemax Pharma și contraindică orice administrare ulterioară de amoxicilină.

Amoxicilină/acid clavulanic trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu diagnostic confirmat de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.8).

Evenimentele hepatice au fost raportate mai ales la bărbați și pacienții vârstnici, și se pot asocia cu tratamentul prelungit. Aceste evenimente au fost raportate foarte rar la copii. La toate populațiile, semnele și simptomele apar, de obicei, în timpul sau la scurt timp după tratament, dar în unele cazuri se pot manifesta tardiv la câteva săptămâni după încheierea 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 boli subiacente grave sau care iau concomitent medicamente cunoscute ca având potențial de efecte hepatice (vezi pct. 4.8).

Colita asociată cu utilizarea antibioticelor a fost raportată aproape la toate medicamentele antibacteriene, inclusiv pentru amoxicilină, și severitatea poate varia de la ușoară 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 ulterior administrării oricărui antibiotic. În cazul apariției colitei asociate cu utilizarea antibioticelor, trebuie întreruptă imediat administrarea amoxicilinei/acidului clavulanic, trebuie cerut sfatul unui medic și inițiat un tratament adecvat. Medicamentele antiperistaltice sunt contraindicate în această situație.

În timpul tratamentului prelungit se recomandă evaluarea periodică a funcțiilor organelor și sistemelor, care includ funcția renală, hepatică și hematopoietică.

Prelungirea timpului de protrombină la pacienții care primesc tratament cu amoxicilină/acid clavulanic a fost rareori raportată. Trebuie efectuată o monitorizare adecvată când se prescriu concomitent anticoagulante. Ajustarea dozei de anticoagulante orale poate fi necesară pentru menținerea nivelului necesar de anticoagulare (vezi pct. 4.5 și 4.8).

La pacienții cu insuficiență renală, doza trebuie ajustată în funcție de gradul insuficienței renale (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu debit urinar scăzut s-a observat foarte rar litiază urinară (inclusiv afectare renală acută), predominant în cazul tratamentului parenteral. În timpul administrării de doze mari de amoxicilină, este recomandat să se mențină aportul adecvat de lichide și o diureză corespunzătoare pentru a scădea posibilitatea de apariție a litiazei urinare indusă de amoxicilină. La pacienții cateterizați trebuie verificată periodic permeabilitatea sondei urinare (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Pe durata tratamentului cu amoxicilină trebuie utilizate teste enzimatică cu glucozoxidază pentru determinarea nivelului glicozuriei și a preveni apariția rezultatelor fals pozitive care pot apărea folosind metodele de testare neenzimatică.

Acidul clavulanic prezent în Amoxicilină/Acid Clavulanic Gemax Pharma poate determina legarea nespecifică a IgG și albuminei la membranele eritrocitelor și rezultate fals pozitiv la testul Coombs.

Au fost raportate rezultate pozitive la testarea imunoenzimatică în fază solidă (EIA) a Bio-Rad Laboratories Platelia pentru determinarea *Aspergillus* la pacienții tratați cu amoxicilină/acid clavulanic la care ulterior s-a infirmat prezența infecției cu *Aspergillus*. Au fost raportate reacții încrucișate între polizaharide non-*Aspergillus* și polifuranoze la utilizarea testării EIA a Bio-Rad Laboratories Platelia pentru *Aspergillus*. De aceea, rezultatele pozitive ale testării la pacienții tratați cu amoxicilină/acid clavulanic trebuie interpretate atent și confirmate prin alte metode diagnostice.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante orale

Anticoagulantele orale și antibioticele penicilinice au fost amplu utilizate în practica medicală fără a se raporta interacțiuni medicamentoase. Cu toate acestea, în literatura de specialitate există cazuri de creștere a raportului internațional normalizat (INR) la pacienții menținuți pe acenocumarol sau warfarină la care a fost prescrisă o cură de amoxicilină. Dacă este necesară administrarea concomitentă, timpul de protrombină sau INR trebuie monitorizate cu atenție prin adăugarea sau întreruperea tratamentului cu amoxicilină. Mai mult decât atât, pot fi necesare ajustări ale dozei de anticoagulante orale (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Metotrexat

Penicilinele pot scădea excreția metotrexatului determinând o posibilă creștere a toxicității.

Probenecid

Utilizarea concomitentă de probenecid nu este recomandată. Probenecidul scade secreția tubulară renală de amoxicilină, ceea ce poate duce la concentrații sanguine crescute și prelungite de amoxicilină în sânge.

Micofenolat mofetil

La pacienții tratați cu micofenolat mofetil, după începerea tratamentului pe cale orală cu amoxicilină și acid clavulanic a fost raportată scăderea cu aproximativ 50% a nivelului pre-doză de metabolit activ al acidului micofenolic (AMF). Este posibil ca modificarea nivelului pre-doză să nu exprime cu acuratețe variațiile expunerii totale la AMF. În consecință, în mod normal o modificare a dozei de micofenolat mofetil nu ar fi necesară în absența dovezilor clinice de disfuncție a grefei. Cu toate acestea, ar trebui efectuată monitorizarea clinică atentă pe parcursul tratamentului combinat și la scurt timp după tratamentul antibiotic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Datele limitate cu privire la utilizarea amoxicilinei/acidului clavulanic în timpul sarcinii la om nu indică un risc crescut de malformații congenitale. Într-un singur studiu efectuat la femei cu ruptură prematură și precoce a membranelor fetale, s-a raportat că tratamentul profilactic cu amoxicilină/acid clavulanic poate fi asociat cu un risc crescut de enterocolită necrotizantă la nou-născuți. Utilizarea trebuie evitată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este considerată esențială de către medic.

Alăptarea

Ambele substanțe sunt excretate în laptele matern (nu există date cunoscute cu privire la efectele acidului clavulanic la sugarul alăptat). În consecință, diareea și infecția fungică a membranelor mucoase sunt posibile la sugarul alăptat, astfel încât ar putea fi necesară întreruperea alăptării. Trebuie luată în considerare posibilitatea de sensibilizare. Amoxicilină/acid clavulanic trebuie utilizat în timpul alăptării numai după evaluarea raportului beneficiu/risc 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, amețeală, convulsii) care pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau 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.

Mai jos sunt enumerate RAM provenite din studiile clinice și din supravegherea după punerea pe piață a amoxicilină/acidului clavulanic, clasificate conform MedDRA pe aparate, sisteme și organe.

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 ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)

Foarte rare ($< 1/10\ 000$)

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

Infecții și infestări	
Candidoză mucocutanată	Frecvente
Proliferarea excesivă a microorganismelor care nu sunt sensibile	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	
Leucopenie reversibilă (include neutropenie)	Rare
Trombocitopenie	Rare
Agranulocitoză reversibilă	Cu frecvență necunoscută
Anemie hemolitică	Cu frecvență necunoscută
Prelungirea timpului de sângerare și a timpului de protrombină ¹	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar¹⁰	
Edem angioneurotic	Cu frecvență necunoscută
Anafilaxie	Cu frecvență necunoscută
Sindrom asemănător bolii serului	Cu frecvență necunoscută
Vasculită de hipersensibilitate	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	
Amețeală	Mai puțin frecvente
Cefalee	Mai puțin frecvente
Hiperactivitate reversibilă	Cu frecvență necunoscută

Convulsii ²	Cu frecvență necunoscută
Meningită aseptică	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	
<u>Sindromul Kounis</u>	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastrointestinale	
Diaree	Foarte frecvente
Greață ³	Frecvente
Vărsături	Frecvente
Indigestie	Mai puțin frecvente
Colită asociată cu antibiotice ⁴	Cu frecvență necunoscută
Limbă neagră vilooasă (un tip de melanoglosie)	Cu frecvență necunoscută
Sindromul de enterocolită indusă de medicamente	Cu frecvență necunoscută
Pancreatită acută	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	
Creșterea AST și/sau ALT ⁵	<u>Mai puțin frecvente</u>
Hepatită ⁶	Cu frecvență necunoscută
Icter colestatic ⁶	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat ⁷	
Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente
Urticarie	Mai puțin frecvente
Eritem polimorf	Rare
Sindromul Stevens-Johnson	Cu frecvență necunoscută
Necroliză epidermică toxică	Cu frecvență necunoscută
Dermatită exfoliativă buloasă	Cu frecvență necunoscută
Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) ⁹	Cu frecvență necunoscută
Reacție la medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)	Cu frecvență necunoscută
Boala IgA liniară	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Nefrită interstițială	Cu frecvență necunoscută
Litiază urinară ⁸ (include afectarea renală acută)	Cu frecvență necunoscută
¹ Vezi pct. 4.4 ² Vezi pct. 4.4 ³ Greața este mai frecvent asociată cu dozele orale mai mari. Dacă reacțiile gastrointestinale sunt evidente, acestea pot fi ameliorate prin administrarea amoxicilinei/acidului clavulanic în timpul mesei. ⁴ Include colită pseudomembranoasă și colită hemoragică (vezi pct. 4.4) ⁵ O creștere moderată a AST și/sau ALT a fost observată la pacienții tratați cu antibiotice din clasa beta-lactaminelor, dar semnificația acestor rezultate este necunoscută. ⁶ Aceste evenimente au fost observate în cazul altor peniciline și cefalosporine (vezi pct. 4.4). ⁷ Dacă apare orice reacție de dermatită de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4). ⁸ Vezi pct. 4.9 ⁹ Vezi pct. 4.4 ¹⁰ Vezi pct. 4.3 și 4.4	

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 gastrointestinale și dezechilibrul hidroelectrolitic pot fi evidente. A fost observată litiază urinară după utilizarea de amoxicilină, în unele cazuri aceasta ducând la insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

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

S-a raportat că amoxicilina precipită în sondele urinare, mai ales după administrarea intravenoasă de doze mari. Trebuie efectuată o verificare în mod regulat a permeabilității sondei (vezi pct. 4.4).

Tratamentul intoxicației

Simptomele gastrointestinale pot fi tratate simptomatic, cu atenție la echilibrul hidroelectrolitic.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: 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 (adesea 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 peretelui celular, care este urmată, de obicei, de liză celulară și moarte.

Amoxicilina este susceptibilă la degradarea de către beta-lactamazele produse de bacteriile rezistente și, de aceea, spectrul activității amoxicilinei în monoterapie nu include microorganisme care pot produce aceste enzime.

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

Legătura dintre farmacocinetică/farmacodinamie

Cel mai important factor determinant pentru eficacitatea amoxicilinei este timpul în care concentrația plasmatică este menținută peste concentrația minimă inhibitorie ($T > CMI$).

Mecanisme de rezistență

Cele două mecanisme principale de rezistență la amoxicilină/acid clavulanic sunt:

- Inactivarea de către beta-lactamazele bacteriene care nu sunt ele însele inhibitate de acidul clavulanic, inclusiv cele de clasă B, C și D.
- Alterarea PLP, care reduce afinitatea medicamentului antibacterian față de țintă. Mecanismul impermeabilității bacteriene sau mecanismul pompei de eflux pot determina sau contribui la rezistența bacteriană, în special în cazul bacteriilor Gram-negative.

Puncte de întrerupere a testelor de sensibilitate

Criteriile de interpretare a CMI (concentrației minime inhibitorii) pentru testele de sensibilitate au fost

stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) în cazul amoxicilinei/acidului clavulanic și sunt enumerate aici:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 grave. După caz, ar trebui solicitată opinia experților atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea medicamentului este discutabilă cel puțin în cazul anumitor tipuri de infecții.

Specii sensibile în mod obișnuit
<u>Microorganismele Gram-pozitive aerobe</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la meticilină) ^f Stafilococi coagulazo-negativi (sensibili la meticilină) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> și alți streptococi beta-hemolitici Grupul <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Microorganismele Gram-negative aerobe</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Microorganismele anaerobe</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă
<u>Microorganismele Gram-pozitive aerobe</u> <i>Enterococcus faecium</i> ^s
<u>Microorganismele Gram-negative aerobe</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Microorganismele cu rezistență naturală

Microorganisme Gram-negative aerobe

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

Alte microorganisme

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

[§]Sensibilitate intermediară naturală în absența mecanismului dobândit de rezistență.

[‡]Toți stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți la amoxicilină/acid clavulanic

¹*Streptococcus pneumoniae* care este rezistent la penicilină nu trebuie tratat cu această formulare de amoxicilină/acid clavulanic (vezi pct. 4.2 și 4.4).

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

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 atunci când sunt administrate pe cale orală. După administrarea pe cale orală, amoxicilina și acidul clavulanic au o biodisponibilitate de aproximativ 70%. Profilurile plasmatiche ale ambelor componente sunt similare, iar timpul de atingere a concentrației plasmatiche maxime (T_{max}) în fiecare caz este de aproximativ o oră.

Rezultatele de farmacocinetică ale unui studiu în care amoxicilină/acid clavulanic (comprimate de 875 mg/125 mg administrate de două ori pe zi) a fost administrat în condiții de repaus alimentar la grupuri de voluntari sănătoși sunt prezentate mai jos.

Valori medii ale parametrilor farmacocinetici (\pm DS)					
Substanță(e) activă(e) administrată(e)	Doză	C_{max}	T_{max}^*	$AUC_{(0-24h)}$	$T_{1/2}$
	(mg)	(micrograme/ml)	(h)	(micrograme.h/ml)	(h)
Amoxicilină					
AMX/AC 875 mg/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Acid clavulanic					
AMX/AC 875 mg/125 mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
AMX - amoxicilină, AC - acid clavulanic *Valoare mediană (interval)					

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

Distributie

Aproximativ 25% din cantitatea totală de acid clavulanic din plasmă și 18% din cantitatea totală de amoxicilină din plasmă se leagă de proteine. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 0,3-0,4 l/kg pentru amoxicilină și de aproximativ 0,2 l/kg pentru acidul clavulanic.

După administrare pe cale intravenoasă, atât amoxicilina, cât și acidul clavulanic au fost detectate în colecist, țesutul abdominal, țesutul cutanat, țesutul adipos, țesuturile musculare, lichidul sinovial și peritoneal, bilă și puroi. Amoxicilina nu este distribuită în mod adecvat în lichidul cefalorahidian.

În urma studiilor la animale, nu există dovezi pentru retenția tisulară semnificativă de substanțe derivate din medicament pentru niciuna dintre componente. Amoxicilina, la fel ca majoritatea penicilinelor, poate fi detectată în laptele matern. Urme de acid clavulanic pot fi, de asemenea, detectate în laptele matern (vezi pct. 4.6).

S-a demonstrat că atât amoxicilina, cât și acidul clavulanic traversează 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 până la 25% din doza inițială. Acidul clavulanic este metabolizat în proporție mare la om și este eliminat prin urină și 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 prin mecanisme renale și 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/h la subiecții sănătoși. Aproximativ 60 până la 70% din amoxicilină și aproximativ 40 până la 65% din acidul clavulanic sunt excretate nemodificate în urină în primele 6 ore după administrarea unui singur comprimat de 250 mg/125 mg sau 500 mg/125 mg. Diverse studii au evidențiat că excreția urinară este de 50-85% pentru amoxicilină și între 27-60% pentru acidul clavulanic pe o perioadă de 24 de ore. În cazul acidului clavulanic, cea mai mare cantitate de medicament este excretată în primele 2 ore după administrare.

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

Vârstă

Timpul de înjumătățire prin eliminare al amoxicilinei este similar pentru copiii cu vârsta cuprinsă între aproximativ 3 luni și 2 ani și pentru copiii mai mari și adulți. Pentru copiii foarte mici (inclusiv nou-născuții prematuri) în prima săptămână de viață, intervalul de administrare nu trebuie să depășească administrarea de două ori pe zi din cauza imaturității căii renale de eliminare. Deoarece pacienții vârstnici sunt mai predispuși să aibă funcția renală scăzută, trebuie acordată atenție alegerii dozei și poate fi utilă monitorizarea funcției renale.

Sex

După administrarea pe cale orală de amoxicilină/acid clavulanic la subiecți sănătoși de sex masculin și feminin, sexul nu a prezentat un impact semnificativ asupra farmacocineticii amoxicilinei sau acidului clavulanic.

Insuficiență renală

Clearance-ul total seric al amoxicilinei/acidului clavulanic scade proporțional cu scăderea funcției renale. Scăderea clearance-ului medicamentului este mai pronunțată pentru amoxicilină decât pentru acidul clavulanic, deoarece se excretă un procent mai mare de amoxicilină pe cale renală. De aceea, dozele în insuficiența renală trebuie să prevină acumularea nejustificată 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 non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Studiile de toxicitate după doză repetată de amoxicilină/acid clavulanic, efectuate la câini, au evidențiat iritație gastrică și vărsături și decolorarea limbii.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu amoxicilină/acid clavulanic sau cu componentele sale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film de acoperire:

Hipromeloză 2910

Dioxid de titan (E171)

Etilceluloză

Triacetină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După prima deschidere a plicului: 45 de zile

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Înainte de prima deschidere:

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

După prima deschidere a plicului:

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVDC-PVC/Al, în plic de protecție din aluminiu, în cutie de carton.

Mărimi de ambalaj: 7, 14 sau 21 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15875/2025/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: martie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2025