

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amoxiplus 500 mg/125 mg comprimate filmate

Amoxiplus 875 mg/125 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Amoxiplus 500 mg/125 mg comprimate filmate

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

Amoxiplus 875 mg/125 mg comprimate filmate

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

Comprimatele de Amoxiplus 500 mg/125 mg sunt ovale, de culoare albă, inscripționate cu «A» pe o față și cu «64» pe cealaltă față.

Comprimatele de Amoxiplus 875 mg/125 mg sunt de forma unei capsule, de culoare albă, inscripționate cu «A» pe o față și cu o linie mediană între «6» și «5» 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

Amoxiplus este indicat în tratamentul următoarelor infecții la adulți și copii (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1):

- sinuzită bacteriană acută (diagnosticată corespunzător);
- otită medie acută;
- exacerbări acute ale bronșitei cronice (diagnosticată corespunzător);
- pneumonie comunitară;
- cistită;
- pielonefrită;
- infecții cutanate și ale țesuturilor moi, în special celulită, mușcăături de animale, abcese dentare severe cu extindere celulitică;
- infecții osteo-articulare, în special osteomielită.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea corespunzătoare 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 de Amoxiplus în tratamentul unei infecții individuale trebuie să ia în considerare:

- germeni patogeni suspecți și sensibilitatea lor 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.

Trebuie considerată ca necesară utilizarea formelor farmaceutice alternative de amoxicilină/acid clavulanic (de exemplu, acelea care asigură doze mai mari de amoxicilină și/sau alte rapoarte de amoxicilină/acid clavulanic) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pentru adulți și copii ≥ 40 kg, această formă farmaceutică de Amoxiplus asigură o doză zilnică de 1500 mg amoxicilină/375 mg acid clavulanic, atunci când este administrată așa cum este descris mai jos. Pentru copii ≤ 40 kg, această formă farmaceutică de Amoxicilină /Acid clavulanic Aurobindo asigură o doză de 2400 mg amoxicilină/600mg acid clavulanic atunci când este administrată așa cum este descris mai jos. Dacă se consideră că este necesară o doză mai mare zilnică, se recomandă utilizarea altui preparat de Amoxiplus pentru a se evita administrarea de doze zilnice mari inutile de acid clavulanic (vezi pct. 4.4 și 5.1)

Pentru adulți și copii ≥ 40 kg, această formă farmaceutică de Amoxiplus asigură o doză zilnică de 1750 mg amoxicilină/250 mg acid clavulanic, cu doze zilnice duble și 2625 mg amoxicilină/375 mg acid clavulanic, de trei ori doza zilnică, atunci când este administrată așa cum este descris mai jos. Pentru copii ≤ 40 kg, această formă farmaceutică de Amoxicilină /Acid clavulanic Aurobindo asigură o doză de 1000-2800 mg amoxicilină/143-400mg acid clavulanic atunci când este administrată așa cum este descris mai jos. Dacă se consideră că este necesară o doză mai mare zilnică, se recomandă utilizarea altui preparat de Amoxiplus pentru a se evita administrarea de doze zilnice mari inutile de acid clavulanic (vezi pct. 4.4 și 5.1)

Durata terapiei trebuie determinată în funcție de răspunsul pacientului la tratament. Unele infecții (de exemplu, osteomielită) necesită perioade mai lungi de tratament. Tratamentul nu trebuie să depășească 14 zile fără o reevaluare (vezi pct. 4.4 referitor la terapia prelungită).

Adulți și copii cu greutatea corporală ≥ 40 kg

O doză de 500 mg/125 mg administrată de 3 ori pe zi.

Copii cu greutatea corporală < 40 kg

20 mg/5 mg/kg și zi până la 60 mg/15 mg/kg și zi administrată în 3 prize egale.

Copiii pot fi tratați cu Amoxicilină/Acid clavulanic comprimate, suspensii sau plicuri pediatrice.

Deoarece comprimatele nu pot fi divizate, copiii cu greutatea mai mică de 25 kg nu trebuie tratați cu comprimate de Amoxicilină/acid clavulanic.

Tabelul de mai jos arată doza administrată (mg/kg/greutate corporală) la copii cu greutatea cuprinsă între 25 kg și 40 kg după administrarea unui singur comprimat de 500 mg/125 mg.

Greutate (kg)	40	35	30	25	Doză unică recomandată
---------------	----	----	----	----	------------------------

					(mg/kg corp) (vezi mai sus)
Amoxicilină (mg/kg corp) pentru o singură doză (1 comprimat filmat)	12.5	14.3	16.7	20.0	6.67 - 20
Acid Clavulanic (mg/kg corp) pentru o singură Doză (1 comprimat filmat)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.67 - 5

Copiii cu vârste de 6 ani sau mai jos, sau cu greutatea mai mică de 25 kg, de preferat se tratează cu Amoxicilină/Acid clavulanic suspensie sau plicuri pediatrice.

Nu sunt disponibile date clinice privind dozele de amoxicilină/acid clavulanic în formele farmaceutice cu raport 4:1 mai mari de 40 mg/10 mg/kg și zi la copii cu vârsta sub 2 ani.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

Ajustările dozei se bazează pe valoarea maximă recomandată de amoxicilină.

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

Adulți și copii cu greutatea corporală ≥ 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg de două ori pe zi
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg o dată pe zi
Hemodializă	500 mg/125 mg la fiecare 24 de ore, plus 500 mg/125 mg în timpul dializei; a se repeta la sfârșitul dializei (deoarece ambele concentrații plasmatice ale amoxicilinei și ale acidului clavulanic sunt scăzute)

Copii cu greutatea corporală < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg de două ori pe zi (maxim 500 mg/125 mg de două ori pe zi)
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg ca doză zilnică unică (maxim 500 mg/125 mg)
Hemodializă	15 mg/3,75 mg/kg ca doză zilnică unică. Înainte de hemodializă 15 mg/3,75 mg/kg. Pentru a reface concentrațiile medicamentului din circulația sângelui, trebuie administrată după hemodializă o doză de 15 mg/3,75 mg pe kg.

Comprimate a 875 mg/125 mg

Adulți și copii cu greutatea corporală ≥ 40 kg

Doze recomandate:

- doza uzuală (pentru toate indicațiile) 875 mg/125 mg de două ori pe zi;
- doză mai mare (în special pentru infecții, cum sunt otita medie, sinuzita, infecțiile căilor respiratorii inferioare și infecțiile tractului urinar) 875 mg/125 mg de trei ori pe zi.

Copii cu greutatea corporală < 40 kg

Copiii pot fi tratați cu Amoxicilină/Acid clavulanic comprimate, suspensii sau plicuri pediatrice.

Doze recomandate:

- 25 mg/3,6 mg/kg și zi până la 45 mg/6,4 mg și zi administrate în două prize egale;
- pot fi luate în considerare doze de până la 70 mg/10 mg/kg pe zi administrate în două prize egale, pentru tratarea anumitor infecții (cum sunt otita medie, sinuzita și infecțiile căilor respiratorii inferioare).

Deoarece comprimatele nu pot fi divizate, copiii cu greutatea mai mică de 25 kg nu trebuie tratați cu amoxicilina și acid clavulanic comprimate.

Tabelul de mai jos arată doza administrată (mg/kg/greutate) de copii cu greutatea de 25 kg până la 40 kg după administrarea unui singur comprimat de 875 mg/125 mg.

Greutate (kg)	40	35	30	25	Doză unică recomandată (mg/kg corp) (vezi mai sus)
Amoxicilină (mg/kg corp) pentru o singură doză (1 comprimat filmat)	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)

Copiii care cântăresc mai puțin de 25 kg trebuie să fie tratați, de preferință, cu amoxicilina/acid clavulanic suspensie sau plicuri pentru copii.

Nu sunt disponibile date clinice privind dozele de amoxicilina/acid clavulanic în formele farmaceutice cu raport 7:1 mai mari de 45 mg/6,4 mg/kg pe zi la copii cu vârsta sub 2 ani.

Nu sunt disponibile date clinice privind dozele de amoxicilina/acid clavulanic în formele farmaceutice cu raport 7:1 pentru pacienți cu vârsta mai mică de 2 luni. Ca urmare, nu pot fi făcute recomandări de administrare a dozelor la această grupă de vârstă.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

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

La pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min, utilizarea formelor farmaceutice de amoxicilina/acid clavulanic cu raport 7:1 nu este recomandată, deoarece nu sunt disponibile recomandări privind ajustările dozei.

Insuficiență hepatică

Se recomandă prudență la stabilirea dozei și monitorizarea funcției hepatice la intervale regulate (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Mod de administrare

Amoxiplus se administrează oral.

Amoxicilin/Clavulanic acid Aurobindo trebuie administrat în timpul mesei pentru a reduce la minim potențialul de intoleranță gastro-intestinală.

Terapia poate fi inițiată parenteral în concordanță cu RCP-ul pentru forma farmaceutică IV și continuat cu preparat oral.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la orice penicilină sau la oricare dintre excipienți (listați la pct.6.1).
- Antecedente de reacție severă de hipersensibilitate imediată (de exemplu, anafilaxie) la alte antibiotice beta-lactamice (de exemplu, cefalosporină, carbapenem sau monobactam).
- 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 amoxicilină/acid clavulanic trebuie efectuată o anamneză atentă privind reacțiile de hipersensibilitate anterioare la peniciline, cefalosporine sau alte antibiotice beta-lactamice (vezi pct. 4.3 și 4.8).

La pacienții în tratament cu penicilină au fost raportate reacții de hipersensibilitate (anafilactice) grave și ocazional letale. De asemenea, reacțiile de hipersensibilitate pot evolua în sindromul Kounis, 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 antecedente de hipersensibilitate la penicilină și la persoanele cu teren atopic. Dacă apare o reacție alergică, tratamentul cu amoxicilină/acid clavulanic trebuie întrerupt și instituită o nouă terapie alternativă adecvată.

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 grave, inclusiv progresia spre șoc.

În cazul în care infecția este determinată de un microorganism sensibil la amoxicilină atunci trebuie luată în considerare trecerea de la amoxicilină/acid clavulanic la amoxicilină, în conformitate cu ghidul oficial.

Această formă farmaceutică a Amoxiplus nu este adecvată pentru utilizare când există un risc mare ca prezumtivii germeni patogeni să prezinte sensibilitate redusă sau rezistență la antibioticele beta-lactamice care nu sunt mediate de către beta-lactamaze sensibile la inhibarea de către acidul clavulanic. Această formă de prezentare nu trebuie utilizată pentru tratarea 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).

Amoxicilină/acid clavulanic trebuie evitată dacă se suspectează o mononucleoză infecțioasă, deoarece apariția unei erupții cutanate morbiliforme a fost asociată cu această afecțiune după utilizarea amoxicilinei.

Administrarea concomitentă de alopurinol în timpul tratamentului cu amoxicilină poate crește probabilitatea de apariție a reacțiilor alergice cutanate.

Utilizarea de lungă durată poate determina ocazional dezvoltarea de microorganisme care nu sunt sensibile.

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

Amoxiplus trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică confirmată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.8).

Evenimentele hepatice au fost raportate predominant la bărbați și la pacienții vârstnici și pot fi asociate cu tratamentul prelungit. Aceste evenimente au fost raportate foarte rar la copii. În cazul tuturor populațiilor, semnele și simptomele apar, de obicei, în timpul sau la scurt timp după tratament, dar în anumite cazuri pot să nu se manifeste până la câteva săptămâni după întreruperea tratamentului. Acestea sunt de obicei reversibile. Evenimentele hepatice pot fi severe și în cazuri extrem de rare au fost raportate decese. Acestea au apărut aproape întotdeauna la pacienții cu afecțiuni subiacente grave sau la cei cărora li se administrează concomitent medicamente ca având potențial de reacții hepatice (vezi pct. 4.8).

Colita asociată antibioticelor a fost raportată aproape în cazul tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv amoxicilinei, iar 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. Dacă apare colita asociată antibioticului, tratamentul cu Amoxiplus trebuie întrerupt imediat și trebuie să vă adresați unui medic și inițiată o terapie adecvată. Medicamentele antiperistaltice sunt contraindicate în această situație.

Pe durata tratamentului de lungă durată este recomandată evaluarea periodică a funcțiilor organelor și sistemelor, inclusiv funcția renală, hepatică și hematopoietică.

La pacienții tratați cu amoxicilină/acid clavulanic s-a raportat rar prelungirea timpului de protrombină. Trebuie inițiată o monitorizare adecvată când sunt prescrise concomitent anticoagulante. Poate fi necesară ajustarea dozei de anticoagulante pentru a se menține gradul dorit de anticoagulare (vezi pct. 4.5 și 4.8).

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

La pacienții cu diureză scăzută, s-a observat foarte rar cristalurie (incluzând afecțiuni renale acute), predominant în terapia parenterală. În timpul administrării de doze mari de amoxicilină, este indicat să se păstreze un aport corespunzător de lichide și o diureză adecvată pentru a scădea posibilitatea cristaluriei cu amoxicilină. La pacienții cu sonde urinare, trebuie verificată regulat permeabilitatea sondei (vezi pct. 4.8 și 4.9).

În timpul tratamentului cu amoxicilină, metodele enzimatiche de oxidare a glucozei trebuie utilizate la orice testare a prezenței glucozei în urină, deoarece pot apărea rezultate fals pozitive când sunt utilizate metode chimice.

Prezența acidului clavulanic din Amoxiplus 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 pacienții cărora li s-a administrat amoxicilină/acid clavulanic, la care ulterior nu s-a identificat infecție cu *Aspergillus*. Au fost raportate reacții încrucișate între polizaharide non-*Aspergillus* și polifuranozide la utilizarea testului Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Prin urmare,

rezultatele pozitive ale testului la pacienții tratați cu amoxicilină/acid clavulanic trebuie interpretate cu precauție și trebuie confirmate prin alte metode diagnostice.

Amoxicilina/Acid clavulanic Aurobindo conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1mmol sodiu (23mg) per comprimat, ceea ce înseamnă practic ”fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante orale

Anticoagulantele orale și penicilinele au fost utilizate pe scară largă în practică, fără a fi raportate interacțiuni. Cu toate acestea, în literatura de specialitate sunt prezentate cazuri de creștere a INR-ului la pacienții tratați 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 potențială creștere a toxicității.

Probenecid

Nu este recomandată administrarea concomitentă de probenecid. Probenecidul scade secreția tubulară renală a amoxicilinei. Administrarea concomitentă de probenecid poate duce la creșterea și prelungirea concentrațiilor sanguine ale amoxicilinei, dar nu și ale acidului clavulanic.

Micofenolat mofetil

La pacienții care utilizează micofenolat mofetil s-a observat reducerea concentrației dozei metabolitului activ acidul micofenolic AMF (concentrația dinaintea administrării dozei următoare) cu aproximativ 50% după începerea tratamentului oral cu amoxicilină/acid clavulanic. .

Modificarea valorilor concentrației dinaintea administrării dozei următoare nu poate să exprime cu acuratețe modificările expunerii totale la AMF. Prin urmare, în mod normal o modificare a dozei de micofenolat de mofetil, în absența dovezilor clinice a disfuncției grefei, nu trebuie să fie necesară. Cu toate acestea, trebuie efectuată monitorizarea clinică atentă în timpul asocierii și imediat după tratamentul cu antibiotic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală (vezi pct. 5.3). Datele limitate privind utilizarea amoxicilinei/acid clavulanic în timpul sarcinii la om nu indică un risc crescut de malformații congenitale. Într-un singur studiu asupra femeilor cu ruptură prematură de membrană fetală înainte de termen s-a raportat că tratamentul profilactic cu amoxicilină/acid clavulanic poate fi asociat cu un risc crescut de enterocolită necrozantă la nou-născuți. Trebuie evitată administrarea în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este considerată esențială de către medic.

Alăptarea

Ambele substanțe sunt excretate în lapte (nu sunt cunoscute efecte nocive ale acidului clavulanic asupra sugarului alăptat). În consecință, este posibilă apariția, la sugarii alăptați, a diareei și infecțiilor fungice la nivelul mucoaselor, astfel încât alăptarea ar putea fi întreruptă. Posibilitatea de sensibilizare, trebuie luată în considerare. Amoxicilină/acid clavulanic trebuie utilizată în timpul alăptării 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 au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, pot apărea efecte nedorite (de exemplu, reacții alergice, amețeli, convulsii) care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. (vezi și pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate (ADR) sunt diareea, greața și vărsăturile.

Reacțiile adverse raportate, provenite din studii clinice și după punerea pe piață a amoxicilinei/acid clavulanic, clasificate de 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)

<u>Infecții și infestări</u>	
Candidoză mucocutanată	Frecvente
Dezvoltarea de microorganisme rezistente	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>	
Leucopenie reversibilă (inclusiv 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
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>¹⁰	
Angioedem	Cu frecvență necunoscută
Anafilaxie	Cu frecvență necunoscută
Sindrom asemănător bolii serului	Cu frecvență necunoscută
Vasculită de hipersensibilitate	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	
Amețeli	Mai puțin frecvente
Cefalee	Mai puțin frecvente
Hiperactivitate reversibilă	Cu frecvență necunoscută
Convulsii ²	Cu frecvență necunoscută
Meningita aseptică	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări cardiace</u>	
sindromul Kounis	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>	
Diaree	Foarte frecvente
Greață	Frecvente
Vărsături	Frecvente
Indigestie	Mai puțin frecvente
Colită asociată antibioticelor ⁴	Cu frecvență necunoscută
Melanoglosie	Cu frecvență necunoscută
Pancreatită acută	Cu frecvență necunoscută
Sindromul de enterocolită indusă de medicamente	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări hepatobiliare</u>	

Creșteri ale AST și/sau ALT ⁵	Mai puțin frecvente
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
Sindrom Stevens-Johnson	Cu frecvență necunoscută
Necroliză epidermică toxică	Cu frecvență necunoscută
Dermatită buloasă exfoliativă	Cu frecvență necunoscută
Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) ⁹	Cu frecvență necunoscută
Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)	Cu frecvență necunoscută
Boala cu IgA liniară	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Nefrită interstițială	Cu frecvență necunoscută
Cristalurie (incluzând afecțiuni renale acute) ⁸	Cu frecvență necunoscută
¹ Vezi pct. 4.4 ² Vezi pct. 4.4 ³ Greștea se asociază mai frecvent cu dozele orale mai mari. Dacă reacțiile gastro-intestinale sunt manifeste, acestea pot fi reduse prin administrarea de amoxicilină/acid clavulanic în timpul mesei. ⁴ Inclusiv colită pseudomembranoasă și colită hemoragică (vezi pct. 4.4) ⁵ O creștere moderată a AST și/sau a ALT a fost observată la pacienții tratați cu antibiotice beta-lactamice, dar semnificația acestor rezultate este necunoscută. ⁶ Aceste evenimente au fost observate la alte peniciline și cefalosporine (vezi pct. 4.4). ⁷ Dacă apare vreo 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 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 apărea 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 intravenoasă a unor doze mari. Trebuie asigurată o verificare regulată a permeabilității sondei (vezi pct. 4.4).

Tratamentul intoxicației

Simptomele gastro-intestinale pot fi tratate simptomatic ținând cont de echilibrul hidro-electrolitic. Amoxicilină/acid clavulanic poate fi îndepărtată din circulație prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: peniciline în combinații inclusiv inhibitori de beta-lactamază, codul ATC: J01CR02.

Mecanism de acțiune

Amoxicilina este o penicilină semisintetică (antibiotic beta-lactamic) care inhibă una sau mai multe enzime (adesea menționate ca 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, de obicei, este urmată de liza celulară și moarte.

Amoxicilina este sensibilă la degradarea de către beta-lactamazele produse de bacterii rezistente și, de aceea, spectrul acțiunii amoxicilinei în monoterapie nu include organisme care produc aceste enzime.

Acidul clavulanic este un beta-lactam structural înrudit cu penicilinele. Inactivează unele enzime beta-lactamice, prevenind astfel inactivarea amoxicilinei. Acidul clavulanic în monoterapie nu exercită un efect antibacterian clinic eficace.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie

Cel mai important factor determinant al eficacității amoxicilinei, este durata de timp în care concentrația plasmatică este menținută peste concentrația minimă inhibitorie ($T > CMI$).

Mecanism de rezistență

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

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

Impermeabilitatea peretelui bacterian sau mecanismele pompelor de eflux pot determina sau contribui la rezistența bacteriană, în special în cazul bacteriilor Gram-negativ.

Valori critice

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) pentru amoxicilină/acid clavulanic sunt cele ale Comitetului European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene-European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Microorganism	Valori critice sensibile ($\mu\text{g/ml}$)		
	Sensibil	Sensibilitate intermediară	Rezistent
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Stafilococi coagulazo-negativ ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8

<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4}	-	-	> 8
<i>Anaerobi Gram-negativ</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Anaerobi Gram-pozitiv</i> ¹	≤ 4	8	> 8
Valori critice nelegate de specii ⁵¹	≤ 2	4-8	> 8
<p>¹ Valorile raportate sunt pentru concentrațiile de amoxicilină. Pentru testarea sensibilității, concentrația de acid clavulanic este stabilită la 2 mg/l.</p> <p>² Valorile raportate sunt pentru concentrațiile de oxacilină.</p> <p>³ Valorile critice din tabel se bazează pe valorile critice ale ampicilinei.</p> <p>⁴ Pragul de rezistență R>8 mg/l garantează că toate tulpinile cu mecanisme de rezistență sunt raportate ca rezistente.</p> <p>⁵ Valorile critice din tabel se bazează pe valorile critice ale benzilpenicilinei.</p>			

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

<p><u>Specii în mod obișnuit sensibile</u></p> <p>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</p> <p><i>Enterococcus faecalis</i></p> <p><i>Gardnerella vaginalis</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la meticilină)†</p> <p>Stafilococi coagulazo-negativ (sensibili la meticilină)</p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i></p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i>¹</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i> și alți streptococi beta-hemolitici</p> <p>Grupul <i>Streptococcus viridans</i></p> <p>Microorganismele aerobe Gram-negativ</p> <p><i>Capnocytophaga</i> spp.</p> <p><i>Eikenella corrodens</i></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i>²</p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p><i>Pasteurella multocida</i></p> <p>Microorganismele anaerobe</p> <p><i>Bacteroides fragilis</i></p> <p><i>Fusobacterium nucleatum</i></p> <p><i>Prevotella</i> spp.</p>
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă

<p>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv <i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p>Microorganisme aerobe Gram-negativ <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<u>Microorganisme rezistente natural</u>
<p>Microorganisme aerobe Gram-negativ <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Serratia</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p>Alte microorganisme <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 rezistenți la meticilină sunt rezistenți la amoxicilină/acid clavulanic. ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> care este rezistent la penicilină, nu trebuie tratat cu această formă farmaceutică de amoxicilină/acid clavulanic (vezi pct. 4.2 și 4.4). ² În unele țări ale UE, au fost raportate tulpini cu sensibilitate scăzută cu o frecvență mai mare de 10%.</p>

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Amoxicilina și acidul clavulanic, sunt complet dissociate în soluție apoasă la pH fiziologic. Ambele componente sunt rapid și bine absorbite pe calea de administrare orală. După administrarea orală, amoxicilina și acidul clavulanic sunt biodisponibile aproximativ 70%.

Profilurile plasmatiche ale celor două componente sunt similare și timpul până la atingerea concentrație plasmatiche maxime (T_{max}) în fiecare caz este de aproximativ o oră.

Mai jos sunt prezentate rezultatele de farmacocinetică ale unui studiu, în care a fost administrată amoxicilină/acid clavulanic (comprimate a 500 mg/125 mg de trei ori pe zi) unui grup de voluntari sănătoși în condiții de repaus alimentar.

Valorile medii (+DS) ale parametrilor farmacocinetici					
Substanța activă administrată	Doză	C_{max}	T_{max}^*	ASC _(0-24h)	$T_{1/2}$
	(mg)	($\mu\text{g/ml}$)	(oră)	($\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$)	(oră)
Amoxicilină					
AMX/AC 500/125 mg	500	7,19 ± 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 ± 8,87	1,15 ± 0,20
Acid clavulanic					
AMX/AC	125	2,40 ± 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 ± 3,86	0,98 ± 0,12

500/125 mg					
AMX-amoxicilină, AC-acid clavulanic					
* Valoare mediană					

Mai jos sunt prezentate rezultatele de farmacocinetică ale unui studiu, în care a fost administrată amoxicilină/acid clavulanic (comprimate a 875 mg/125 mg de trei ori pe zi) unui grup de voluntari sănătoși în condiții de repaus alimentar.

Valorile medii (\pm DS) ale parametrilor farmacocinetici					
Substanța activă administrată	Doză (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} * (oră)	ASC _(0-24h) (μ g.oră/ml)	$T_{1/2}$ (oră)
Amoxicilină					
AMX/AC 875/125 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 875/125 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					

Concentrațiile plasmatice ale amoxicilinei și acidului clavulanic obținute la administrarea în forma farmaceutică amoxicilină/acid clavulanic sunt similare cu cele atinse după administrarea orală a unor doze echivalente de amoxicilină sau acid clavulanic în monoterapie.

Distribuție

Acidul clavulanic se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 25% și amoxicilina în proporție de 18% din cantitatea totală de medicament din plasmă. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 0,3-0,4 l/kg pentru amoxicilină și 0,2 l/kg pentru acidul clavulanic.

După administrarea intravenoasă, atât amoxicilina, cât și acidul clavulanic au fost detectate în colecist, țesut abdominal, piele, lipide, țesuturi musculare, lichid sinovial și peritoneal, bilă și puroi. Amoxicilina nu este distribuită adecvat în lichidul cerebrospinal.

Din studiile efectuate 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 și amoxicilina și acidul clavulanic trec 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 ca dioxid de carbon în aerul expirat.

Eliminare

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

La subiecții sănătoși, amoxicilină/acid clavulanic are un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 1 oră și un clearance mediu total de aproximativ 25 l/oră. 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 observat că excreția urinară a fost de 50-85% pentru amoxicilină și 27-60% pentru acidul clavulanic după 24 ore. În cazul acidului clavulanic, cea mai mare cantitate de medicament a fost excretată în primele 2 ore după administrare.

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

Vârstă

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amoxicilinei este similar la copiii cu vârsta între 3 luni și 2 ani ca și la copiii mai mari și adulți. Pentru copiii foarte mici (inclusiv noi-născuții prematuri), în prima săptămână de viață intervalul de administrare nu trebuie să depășească două administrări zilnice, datorită imaturității căii renale de eliminare. Deoarece pacienții vârstnici sunt mai predispuși să prezinte disfuncție renală, este necesară prudență în ceea ce privește alegerea dozei și poate fi utilă monitorizarea funcției renale.

Sex

După administrarea orală de amoxicilină/acid clavulanic la subiecții sănătoși, femeii și bărbați, s-a observat că sexul nu are un impact semnificativ asupra farmacocineticii amoxicilinei sau acidului clavulanic.

Insuficiența renală

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

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică dozele trebuie stabilite cu prudență și funcția hepatică trebuie monitorizată regulat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

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

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu forma farmaceutică amoxicilină/acid clavulanic sau cu componentele acestei forme farmaceutice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină (E 460)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu (E 470b)
Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Film:

Hipromeloză (E 464)
Macrogol 400
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt disponibile în cutii cu blistere din OPA-Al-PVC/Al

Amoxiplus este disponibil în cutii cu blistere a câte

4/5/6/7/8/10/12/14/15/16/20/21/24/25/30/35/40/50/100/500 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA

Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași

România

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

7374/2015/01-20

7375/2015/01-20

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoire autorizație Februarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023