

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituire, fiecare ml de suspensie orală conține amoxicilină trihidrat, echivalent cu 120 mg amoxicilină și clavulanat de potasiu, echivalent cu 8,58 mg acid clavulanic.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml de suspensie orală conține aspartam 2,72 mg (E951). Aroma din Augmentin ES conține maltodextrină (glucoză) (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală.

Pulbere aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Augmentin ES este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții bacteriene la copii cu vârsta de cel puțin 3 luni și cu o greutate mai mică de 40 kg, infecții produse sau care se crede că ar putea fi produse de către *Streptococcus pneumoniae* penicilino-rezistent (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

- Otită acută medie
- Pneumonie dobândită în comunitate

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

- Agentul patogen implicat și sensibilitatea 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.

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

Adulți, copii și adolescenți \geq 40 kg:

Nu există experiență cu Augmentin ES suspensie la adulți, copii și adolescenți cu greutate \geq 40 kg și, de aceea, nu pot fi făcute recomandări privind doza.

Copii și adolescenți $<$ 40 kg (cu vârsta \geq 3 luni)

Doza recomandată de Augmentin ES suspensie este de 90/6,4 mg/kg și zi în două prize.

Nu există date clinice referitoare la Augmentin ES la copii cu vârsta mai mică de 3 luni.

Insuficiență renală

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

La pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min, utilizarea de Augmentin ES nu este recomandată, deoarece nu sunt disponibile date privind ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Este necesară administrarea cu prudență și monitorizarea funcției hepatice la intervale regulate (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Mod de administrare

Augmentin ES se administrează pe cale orală

Augmentin ES trebuie administrat în timpul mesei pentru a reduce potențialul de intoleranță gastro-intestinală.

A se agita pentru afânarea pulberii, a se adăuga apă conform recomandărilor, a se răsturna și a se agita.
A se agita flaconul înainte de fiecare utilizare (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind modul de reconstituire al medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre peniciline sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Antecedente de reacții grave de hipersensibilitate (de exemplu anafilaxie) la alte antibiotice beta-lactamice (de exemplu cefalosporine, 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 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 (incluzând reacții anafilactice și reacții adverse cutanate severe) grave și ocazional letale. De asemenea, reacțiile de hipersensibilitate pot evolua la 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. Sindromul de enterocolită indusă de medicamente (SEIM) a fost raportat în principal la copiii cărora li s-a administrat amoxicilină (vezi pct. 4.8). SEIM este o reacție alergică care are ca simptom principal vărsăturile prelungite (1-4 ore după administrare), 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 progresie la șoc. 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(e) sensibil(e) la amoxicilină, atunci trebuie luată în considerare trecerea de la asocierea amoxicilină/acid clavulanic la amoxicilină, în acord cu recomandările oficiale.

Pot apărea convulsii la pacienții cu insuficiență renală sau la cei care utilizează 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 a 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 Augmentin ES 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 și adolescenți. 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 în cazul aproape tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv amoxicilina, 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 după administrarea oricărui antibiotic. În cazul în care colita asociată antibioticelor apare, tratamentul cu amoxicilină-acid clavulanic trebuie imediat întrerupt, trebuie urmat sfatul unui 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 care utilizează asocierea amoxicilină/acid clavulanic a fost rareori raportată prelungirea timpului de protrombină. Este necesară monitorizare corespunzătoare în cazul în care se prescriu concomitent anticoagulante. Ajustarea dozei de anticoagulante orale poate fi necesară pentru menținerea gradului dorit de anticoagulare (vezi pct. 4.5 și 4.8).

La pacienții cu debit urinar scăzut, s-a observat foarte rar cristalurie (incluzând afecțiuni renale acute), mai ales în cazul tratamentului parenteral. În timpul administrării de doze mari de amoxicilină, este recomandabil să se păstreze un aport corespunzător de lichide și un debit urinar adecvat pentru a scădea posibilitatea cristaluriei cu amoxicilină. La pacienții cu sonde urinare, trebuie verificată periodic permeabilitatea sondei (vezi pct. 4.8. și 4.9).

Se recomandă ca în cazul testării prezenței de glucoză în urină în timpul tratamentului cu medicamente care conțin amoxicilină, să se utilizeze metode enzimatică cu glucozoxidază, din cauza rezultatelor fals pozitive care pot să apară în cazul metodelor chimice.

Prezența acidului clavulanic din Augmentin ES 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 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.

Augmentin ES pulbere pentru suspensie orală conține aspartam 2,72 mg (E951) per ml, 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.

Augmentin ES conține maltodextrină (glucoză). Pacienții cu sindrom rar de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante orale

Anticoagulantele orale și antibioticele peniciline au fost utilizate pe scară largă în practică, fără a se raporta interacțiuni. Însă, în literatură există cazuri de creștere a INR-ului 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 de amoxicilină. 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 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 mofetil

La pacienții tratați cu micofenolat mofetil au fost raportate scăderi de aproximativ 50% ale concentrațiilor metabolitului activ acid micofenolic (AMF) după inițierea tratamentului cu amoxicilină plus acid clavulanic, administrat pe cale orală. Este posibil ca modificarea concentrației înainte administrării următoarei doze să nu exprime cu acuratețe modificările expunerii totale a AMF. De aceea, în mod normal, o schimbare a dozei de micofenolat mofetil nu ar fi necesară în absența dovezilor clinice de disfuncție a grefei. Cu toate acestea, se recomandă monitorizare clinică îndeaproape pe parcursul administrării combinației și în perioada imediat următoare tratamentului antibiotic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală (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 membrană fetală 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 sarcină, cu excepția cazurilor în care este considerată esențială de către medic.

Alăptarea

Ambele substanțe sunt excretate în laptele uman (nu se cunoaște nimic cu privire la efectul 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. Trebuie luată în calcul posibilitatea de

sensibilizare. Amoxicilina/acidul clavulanic trebuie administrat în timpul perioadei de alăptare 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 efecte nedorite (de exemplu reacții alergice, amețeli, convulsii), care pot influența capacitatea de a conduce 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.

Sunt listate mai jos RAM provenite din studiile clinice și supravegherea de după punerea pe piață, sortate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe.

Au fost utilizați următorii termeni 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 (nu poate fi estimată din datele disponibile)

| <u>Infecții și infestări</u> | |
|--|--------------------------|
| Candidoză mucocutanată | Frecvență |
| Proliferarea excesivă a microorganismelor rezistente | Cu frecvență necunoscută |
| <u>Tulburări hematologice și limfatice</u> | |
| Leucopenie reversibilă (inclusiv neutropenie) | Rară |
| Trombocitopenie | Rară |
| Agranulocitoză reversibilă | Cu frecvență necunoscută |
| Anemie hemolitică | Cu frecvență necunoscută |
| Prelungire a timpului de sângerare și a timpului de protrombină ¹ | Cu frecvență necunoscută |
| <u>Tulburări ale sistemului imunitar⁹</u> | |
| 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 frecventă |
| Hiperactivitate reversibilă | Cu frecvență necunoscută |
| Convulsii ¹ | Cu frecvență necunoscută |
| Meningită aseptică | Cu frecvență necunoscută |
| <u>Tulburări cardiace</u> | |
| Sindromul Kounis | Cu frecvență necunoscută |
| <u>Tulburări gastro-intestinale</u> | |
| Diaree | Frecventă |
| Greață ² | Frecventă |
| Vărsături | Frecvente |
| Indigestie | Mai puțin frecventă |
| Colită asociată cu antibioticele ³ | Cu frecvență necunoscută |
| Sindromul de enterocolită indusă de medicamente | Cu frecvență necunoscută |
| Pancreatită acută | Cu frecvență necunoscută |
| Melanoglosie | Cu frecvență necunoscută |
| Modificări de culoare ale dinților ⁴ | 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 |
| <u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat ⁷</u> | |
| Erupție cutanată tranzitorie | Mai puțin frecventă |
| Prurit | Mai puțin frecvent |
| Urticarie | Mai puțin frecventă |
| Eritem polimorf | Rar |
| Sindrom Stevens-Johnson | Cu frecvență necunoscută |
| Necroliză epidermică toxică | Cu frecvență necunoscută |
| Dermatită buloasă exfoliativă | Cu frecvență necunoscută |
| Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) ¹ | Cu frecvență necunoscută |
| Reacție la medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) | Cu frecvență necunoscută |
| Boala cu IgA liniară | Cu frecvență necunoscută |
| <u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u> | |
| Nefrită interstițială | Cu frecvență necunoscută |
| Cristalurie (incluzând afecțiuni renale acute) ⁸ | Cu frecvență necunoscută |

¹A se vedea pct. 4.4

²Greața se asociază mai frecvent cu dozele orale mari. Dacă reacțiile gastro-intestinale sunt manifeste, ele pot fi ameliorate prin administrarea de amoxicilină/acid clavulanic în timpul mesei.

³Inclusiv colită pseudomembranoasă și colită hemoragică (vezi pct. 4.4).

⁴Modificări de culoare superficiale ale dinților au fost raportate foarte rar la copii și adolescenți. O bună igienă orală poate preveni modificările de culoare ale dinților, deoarece acestea pot fi îndepărtate prin spălătul pe dinți.

⁵O creștere moderată a AST și/sau ALT a fost observată la pacienții tratați cu antibiotice din clasa beta-lactami, dar semnificația acestor rezultate nu este cunoscută.

⁶Aceste evenimente au fost observate și în cazul altor peniciline și al cefalosporinelor (vezi pct. 4.4).

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

⁸A se vedea pct. 4.9

⁹A se vedea 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. În cazul utilizării de amoxicilină, a fost observată cristalurie, în unele cazuri ducând la insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Pot apărea convulsii la pacienții cu insuficiență renală sau la cei care utilizează 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

Tratamentul este simptomatic pentru manifestările gastro-intestinale, ținând cont de echilibrul hidro-electrolitic.

Asocierea amoxicilină/acid clavulanic poate fi îndepărtată din circulație prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Combinații de peniciline, inclusiv inhibitori de beta-lactamază; codul ATC: J01CR02

Mecanism de acțiune

Amoxicilina este o penicilină semisintetică (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 liza 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

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 sau D.
- Alterarea PLP, care scade 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-negativ.

Valori critice

Valorile critice ale CMI pentru amoxicilină/acid clavulanic sunt cele ale Comitetului European privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) versiunea 12

| Microorganism | Valorile critice ale CMI (mg/l) | |
|--|---------------------------------|-----------------------|
| | Sensibil \leq | Rezistent $>$ |
| <i>Enterobacteriales</i> în infecțiile necomplicate ale tractului urinar | 32 ¹ | 32 ¹ |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | Notă ^{2,3,4} | Notă ^{2,3,4} |
| <i>Enterococcus</i> spp. ⁵ | 4 ^{1,6} | 8 ^{1,6} |
| Streptococcus grupele A, B, C și G ⁷ | Notă ⁸ | Notă ⁸ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁷ | 0,5 ¹ | 1 ¹ |

| Streptococi din grupul Viridans ⁷ | Notă ^{9,10} | Notă ^{9,10} |
|--|----------------------|----------------------|
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 0,001 ¹ | 2 ¹ |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 1 ¹ | 1 ¹ |
| <i>Pasteurella multocida</i> | 1 ¹ | 1 ¹ |
| <i>Burkholderia pseudomallei</i> | 0,001 ¹ | 8 ¹ |
| Valori critice neraportate la specie | 2 ¹ | 8 ¹ |

¹ Pentru testarea sensibilității, concentrația plasmatică de acid clavulanic este stabilită la 2 mg/l.

² Majoritatea *S. aureus* sunt producătoare de penicilază, iar unele sunt rezistente la meticilină. Oricare dintre aceste mecanisme le conferă rezistență la benzilpenicilină, fenoximetilpenicilină, ampicilină, amoxicilină, piperacilină și ticarcilină. Izolatele care sunt testate ca fiind sensibile la benzilpenicilină și cefoxitină, pot fi raportate ca fiind sensibile la toate penicilinele. Izolatele care sunt testate ca fiind rezistente la benzilpenicilină, dar sensibile la cefoxitină sunt sensibile la combinații de inhibitori de beta-lactam beta-lactamaze, izoxazolilpeniciline (oxacilină, cloxacilină, dicloxacilină și flucloxacilină) și nafcilină. Pentru agenții administrați pe cale orală, trebuie acordată atenție pentru a obține o expunere suficientă la locul infecției. Izolatele care sunt testate ca fiind rezistente la cefoxitină, sunt rezistente la toate penicilinele.

³ Majoritatea stafilococilor sunt producători de penicilază, iar unii sunt rezistenți la meticilină. Oricare dintre aceste mecanisme le conferă rezistență la benzilpenicilină, fenoximetilpenicilină, ampicilină, amoxicilină, piperacilină și ticarcilină. Nicio metodă disponibilă în prezent nu poate detecta în mod fiabil producția de penicilază la toate speciile de stafilococi, dar rezistența la meticilină poate fi detectată cu cefoxitină, așa cum a fost descrisă.

⁴ *S. saprophyticus* sensibili la ampicilină sunt *mecA*- negativ și sensibili la ampicilină, amoxicilină și piperacilină (cu sau fără un inhibitor de beta-lactamază).

⁵ Valorile critice ale aminopenicilinei pentru enterococi au la bază administrarea intravenoasă. Administrarea orală este relevantă numai pentru infecțiile tractului urinar.

⁶ Sensibilitatea la ampicilină, amoxicilină și piperacilină (cu și fără inhibitor de beta-lactamază) poate fi derivată din cea la ampicilină. Rezistența la ampicilină este mai puțin frecventă la *E. faecalis* (confirmați cu CMI), dar frecventă la *E. faecium*.

⁷ Adăugarea unui inhibitor de beta-lactamază nu aduce beneficii clinice.

⁸ Sensibilitatea grupelor de streptococi A, B, C și G la peniciline este derivată din sensibilitatea la benzilpenicilină (alte indicații decât meningită) cu excepția fenoximetilpenicilinei și izoxazolilpenicinelor pentru streptococul de grup B.

⁹ Benzilpenicilina (CMI sau difuziune pe disc) poate fi utilizată pentru a depista rezistența la beta-lactamice a streptococilor din grupul viridans. Izolatele clasificate cu testul de screening ca fiind negative, pot fi raportate sensibile la medicamentele beta-lactamice pentru care sunt înregistrate valori critice clinice (inclusiv cele cu „Notă”). Izolatele clasificate ca fiind pozitive la screening trebuie testate pentru sensibilitate la agenți individuali sau raportate ca fiind rezistente.

¹⁰ Pentru izolatele negative de screening pentru benzilpenicilină (zona de inhibare ≥ 18 mm sau CMI $\leq 0,25$ mg/l), sensibilitatea poate fi dedusă din benzilpenicilină sau ampicilină. Pentru izolatele pozitive de screening pentru benzilpenicilină (zona de inhibiție < 18 mm sau CMI $> 0,25$ mg/l),

sensibilitate este dedusă din ampicilină.

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.

| |
|---|
| <u>Specii obișnuit sensibile</u> |
| <u>Microorganisme Gram-pozitiv aerobe</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la meticilină) § <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> și alți streptococi beta-hemolitici |
| <u>Microorganisme Gram-negativ aerobe</u> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <u>Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă</u> |
| <u>Microorganisme Gram-negativ aerobe</u> <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| <u>Microorganisme cu rezistență naturală</u> |
| <u>Microorganisme Gram-negativ aerobe</u> <i>Legionella pneumophila</i> |
| <u>Alte microorganisme</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |
| § Toți stafilococii meticilino- rezistenți sunt rezistenți la amoxicilină/acid clavulanic. ¹ Această formulare de amoxicilină/acid clavulanic poate să nu fie potrivită pentru tratamentul infecțiilor cu <i>Streptococcus pneumoniae</i> care este rezistent la penicilină (vezi pct. 4.1). ² În unele țări ale Uniunii Europene, au fost raportate cu o frecvență mai mare de 10% tulpini cu sensibilitate scăzută. |

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Amoxicilina și acidul clavulanic disociază complet în soluție apoasă la pH fiziologic. Ambele componente sunt absorbite rapid și eficient pe cale orală. După administrare pe cale orală, amoxicilina și acidul clavulanic prezintă o biodisponibilitate de aproximativ 70%. Profilurile plasmatice ale ambelor componente sunt similare, iar timpul de atingere a concentrației plasmatice de vârf (T_{max}) pentru ambele este de aproximativ o oră.

Valorile medii ale parametrilor farmacocinetici sunt prezentate mai jos pentru Augmentin ES administrat la copii și adolescenți, în doze de 45 mg/3,2 mg/kg la fiecare 12 ore.

| Medicament administrat | C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | T_{max}^* (ore) | $ASC_{(0-t)}$ ($\mu\text{g} \times$ oră/ml) | $T_{1/2}$ (ore) |
|--|-----------------------------------|----------------------|--|--------------------|
| | Amoxicilină | | | |
| Augmentin ES în doză de 45 mg/kg AMX și 3,2 mg/kg AC la interval de 12 ore | 15,7 $\pm 7,7$ | 2,0 (1,0-4,0) | 59,8 $\pm 20,0$ | 1,4 $\pm 0,35$ |
| | Acid clavulanic | | | |
| | 1,7 $\pm 0,9$ | 1,1 (1,0 – 4,0) | 4,0 $\pm 1,9$ | 1,1 $\pm 0,29$ |
| AMX – amoxicilină, AC – acid clavulanic * Mediana (gama) | | | | |

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 medicament din plasmă în cazul acidului clavulanic și 18% din cantitatea totală de medicament din plasmă în cazul amoxicilinei se leagă de proteine.

Volumul aparent de distribuție este aproximativ 0,3-0,4 l/kg pentru amoxicilină și aproximativ 0,2 l/kg pentru acidul clavulanic.

După administrare pe cale intravenoasă, atât amoxicilina, cât și acidul clavulanic au fost detectate în colecist, țesut abdominal, piele, 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 laptele uman. De asemenea pot fi detectate în laptele uman 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 10 până la 25% din doza inițială. Acidul clavulanic este metabolizat extensiv la om și este eliminat pe cale urinară și în fecale și ca dioxid de carbon eliminat în aerul expirat.

Eliminare

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

Asocierea amoxicilină/acid clavulanic are un timp de înjumătățire plasmatică mediu 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 până la 65% din acidul clavulanic este excretat nemodificat în urină în timpul primelor 6 ore după administrarea unui singur comprimat de Augmentin 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 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).

Vârsta

Timpul de înjumătățire plasmatică al amoxicilinei este similar pentru copii cu vârsta între 3 luni și 2 ani, copii mai mari, adolescenți și adulți. Pentru copii foarte mici (inclusiv noi-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 preclinice nu au evidențiat niciun risc special la om, pe baza studiilor de siguranță farmacologică, de genotoxicitate și de toxicitate asupra funcției de reproducere.

Studiile de toxicitate a dozelor repetate efectuate la câini cu amoxicilină/acid clavulanic au evidențiat iritație gastrică și vărsături și modificări de culoare ale limbii.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu amoxicilină/acid clavulanic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Aspartam (E951)

Gumă xanthan

Dioxid de siliciu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Carmeloză sodică

Aromă artificială de căpșuni, cremă (incluzând maltodextrină)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere pentru suspensie orală: 2 ani

Suspensia reconstituită trebuie păstrată la 2°C – 8°C (dar nu congelată) până la maxim 10 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A nu se păstra la temperaturi de peste 25°C. Pentru condițiile de păstrare ale produsului medicamentos reconstituit, vezi punctul 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă transparentă conținând pulberea necesară pentru reconstituirea suspensiei a 50 ml, 75 ml, 100 ml sau 150 ml, cu un capac din plastic prevăzut cu sistem de siguranță pentru copii și sigiliu cu folie de etanșare, detașabil. Acestea pot fi furnizate cu o linguriță dozatoare din plastic.

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 cu folie este intact înainte de utilizare. La momentul preparării, a se agita flaconul pentru afânarea pulberii și a se îndepărta sigiliul cu folie. A se adăuga apă (conform recomandării de mai jos). A se reatașa capacul flaconului, a se răsturna și a se agita bine.

Ca alternativă, a se umple flaconul cu apă până aproape de semnul de pe eticheta flaconului. A se reatașa capacul flaconului, a se răsturna și a se agita bine, apoi a se umple cu apă exact până la semn. A se reatașa capacul flaconului, a se răsturna și a se agita bine din nou.

| <u>Concentrație</u> | <u>Volumul de apă care trebuie adăugat la reconstituire (ml)</u> | <u>Volumul final al suspensiei orale reconstituite (ml)</u> |
|---------------------|--|---|
| 600 mg/42,9 mg/5 ml | 50 | 50 |
| | 70 | 75 |
| | 90 | 100 |
| | 135 | 150 |

A se agita bine flaconul înainte de fiecare utilizare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited,
12 Riverwalk, Citywest Business Campus Dublin 24, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7850/2015/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației – Iunie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024