

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Augmentin 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.

Comprimat filmat cu formă de capsulă, de culoare albă sau aproape albă, ștanțat cu AC pe ambele fețe și cu o linie mediană pe una dintre fețe.

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

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

- Sinuzită bacteriană acută (diagnosticată corespunzător)
- Otită medie acută
- Exacerbare acută a bolii pulmonare obstructive cronice (EABPOC)/exacerbări acute ale bronșitei cronice (EABC) (diagnosticate corespunzător)
- Pneumonie dobândită în comunitate
- Cistită
- Pielonefrită
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, mai ales celulită, mușcăături de animale, abcese dentare severe cu celulită difuzantă
- Infecții osoase și articulare, mai ales osteomielită.

Trebuie respectate recomandările oficiale referitoare la utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

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

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

- Agentul patogen suspiciat și sensibilitatea sa probabilă la medicamentele antibacteriene (vezi pct. 4.4)
- Severitatea și localizarea infecției
- Vârsta, greutatea și funcția renală a pacientului, așa cum este arătat mai jos.

Utilizarea formulărilor alternative ale Augmentin (de exemplu, a celor care eliberează doze mai mari de amoxicilină și/sau alte rapoarte amoxicilină/acid clavulanic) trebuie considerată ca fiind necesară (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pentru adulți și copii cu greutatea  $\geq 40$  kg, această formulare de Augmentin eliberează o doză totală zilnică 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, când este administrată conform recomandărilor de mai jos. Pentru copii cu greutatea  $< 40$  kg, această formulare de Augmentin eliberează o doză totală zilnică de 1000-2800 mg amoxicilină/143-400 mg acid clavulanic, când este administrată conform recomandărilor de mai jos. Când se consideră că este necesară o doză zilnică mai mare de amoxicilină, se recomandă alegerea unei alte formulări de Augmentin, pentru a evita administrarea unei doze zilnice mari de acid clavulanic, fără ca aceasta să fie necesară (vezi pct. 4.4 și 5.1).

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

### *Adulți și copii cu greutatea $\geq 40$ kg*

Doze recomandate:

- doza 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*

Copiii pot fi tratați cu Augmentin comprimate, suspensie sau plicuri pentru copii.

Doze recomandate:

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

Deoarece comprimatele nu pot fi divizate, copiii cu greutatea mai mică de 25 kg nu trebuie tratați cu Augmentin comprimate.

Tabelul de mai jos arată doza administrată (mg/kg/greutate) la 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 Augmentin suspensie sau plicuri pentru copii.

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

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

#### *Vârstnici*

Nu este considerată necesară ajustarea dozelor.

#### *Insuficiență renală*

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

La pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min, nu este recomandată utilizarea formulărilor de Augmentin cu un raport amoxicilină: acid clavulanic de 7:1, deoarece nu sunt disponibile recomandări privind ajustarea dozelor.

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### Mod de administrare

Augmentin se administrează pe cale orală.

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

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

### **4.3 Contraindicații**

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

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

Antecedente de icter/insuficiență hepatică din cauza amoxicilinei/acidului clavulanic (vezi pct. 4.8).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de inițierea tratamentului cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic, trebuie efectuată o anamneză atentă legată de reacții de hipersensibilitate anterioare la peniciline, cefalosporine sau alte antibiotice beta-lactamice (vezi pct. 4.3 și 4.8).

La pacienții în tratament 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 sindrom 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 spre 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/microorganisme sensibil/sensibile la amoxicilină, atunci trebuie luată în considerare trecerea de la amoxicilină/acid clavulanic la amoxicilină, conform ghidurilor oficiale.

Utilizarea acestei formulări de Augmentin nu este indicată când există un risc mare ca prezumtivii agenți patogeni să aibă o sensibilitate scăzută sau rezistență la antibiotice beta-lactamice, care nu este mediată de beta-lactamaze sensibile la inhibarea de către acidul clavulanic. Această formulare nu trebuie utilizată pentru tratamentul infecțiilor cu *S. pneumoniae* rezistent la penicilină.

Pot să apară convulsii la pacienții cu insuficiență renală sau la cei cărora li se administrează doze mari (vezi pct. 4.8).

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

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

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

Apariția la începerea tratamentului 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 și contraindică orice administrare ulterioară de amoxicilină.

Asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică confirmată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.8).

Evenimentele hepatice au fost raportate mai ales la bărbați și la pacienții vârstnici și se pot asocia cu tratamentul prelungit. Aceste evenimente au fost raportate foarte rar la copii. În cazul tuturor populațiilor, semnele și

simptomele apar de obicei în timpul și la scurt timp după tratament, dar în anumite cazuri pot să nu se manifeste până la câteva săptămâni după întreruperea tratamentului. Acestea sunt de obicei reversibile. Evenimentele hepatice pot fi severe și în cazuri extrem de rare, au fost raportate decese. Acestea au survenit aproape întotdeauna la pacienții cu afecțiuni subiacente grave sau care au luat medicații concomitente cunoscute ca având potențial de reacții hepatice (vezi pct. 4.8).

Colita asociată cu utilizarea antibioticelor a fost raportată aproape în cazul 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. Dacă apare colita asociată antibioticelor, tratamentul cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie imediat întrerupt, trebuie apelat la medic și început un tratament corespunzător. Medicamentele antiperistaltice sunt contraindicate în această situație.

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

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

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

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

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

Prezența acidului clavulanic din Augmentin 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 amoxicilină/acid clavulanic trebuie interpretate cu precauție și trebuie confirmate de alte metode de diagnostic.

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

## **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. Cu toate acestea, în literatură există cazuri de creștere a INR-ului (International Normalised Ratio) la pacienții aflați în tratament cu acenocumarol sau warfarină și la care s-a prescris o cură de amoxicilină. Dacă este necesară administrarea concomitentă, timpul de protrombină sau INR-ul trebuie monitorizate cu atenție în

cazul adăugării sau întreruperii amoxicilinei. În plus, pot fi necesare ajustări ale dozei de anticoagulante orale (vezi pct. 4.4 și 4.8).

#### Metotrexat

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

#### Probenecid

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

#### Micofenolat de mofetil

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

#### Alăptarea

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

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

Cel mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM) sunt diarea, greața și vărsăturile.

Sunt enumerate mai jos RAM provenite din studiile clinice și supravegherea după punerea pe piață, prezentate conform clasificării 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 ( $\geq 1/1000$  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                |
| Proliferarea excesivă a microorganismelor 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 <sup>1</sup> | Cu frecvență necunoscută |
| <u>Tulburări ale sistemului imunitar<sup>8</sup></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 frecvente      |
| Hiperactivitate reversibilă   | Cu frecvență necunoscută |
| Convulsii <sup>1</sup>  | Cu frecvență necunoscută |
| Meningită aseptică  | Cu frecvență necunoscută |
| <u>Tulburări cardiace</u>   |                          |
| Sindromul Kounis  | Cu frecvență necunoscută |
| <u>Tulburări gastro-intestinale</u>   |                          |
| Diaree  | Foarte frecvente         |
| Greață <sup>2</sup>   | Frecvente                |
| Vărsături   | Frecvente                |
| Indigestie  | Mai puțin frecvente      |
| Colită asociată cu antibioticele <sup>3</sup>                               | Cu frecvență necunoscută |
| Sindromul de enterocolită indusă de medicamente                             | Cu frecvență necunoscută |
| Pancreatită acută   | Cu frecvență necunoscută |
| Melanoglosie  | Cu frecvență necunoscută |
| <u>Tulburări hepatobiliare</u>  |                          |
| Creșteri ale valorilor serice ale AST și/sau ALT <sup>4</sup>               | Mai puțin frecvente      |

|   |                          |
|---|--------------------------|
| Hepatită <sup>5</sup>   | Cu frecvență necunoscută |
| Icter colestatic <sup>5</sup>   | Cu frecvență necunoscută |
| <u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat<sup>6</sup></u>   |                          |
| 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) <sup>1</sup>   | 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) <sup>7</sup>   | Cu frecvență necunoscută |
| <sup>1</sup> A se vedea pct. 4.4<br><sup>2</sup> Greștea se asociază mai frecvent cu dozele orale mari. Dacă reacțiile gastro-intestinale sunt manifeste, ele pot fi ameliorate prin administrarea amoxicilină/acid clavulanic în timpul mesei.<br><sup>3</sup> Inclusiv colită pseudomembranoasă și colită hemoragică (vezi pct. 4.4).<br><sup>4</sup> O creștere moderată a valorilor serice ale AST și/sau ALT a fost observată la pacienții tratați cu antibiotice din clasa beta-lactami, dar semnificația acestor rezultate nu este cunoscută.<br><sup>5</sup> Aceste evenimente au fost observate și în cazul altor peniciline și al cefalosporinelor (vezi pct. 4.4).<br><sup>6</sup> Dacă apare vreo reacție de dermatită de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).<br><sup>7</sup> A se vedea pct. 4.9<br><sup>8</sup> A 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](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://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 să apară convulsii la pacienții cu insuficiență renală sau la cei cărora li se administrează doze mari.



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

#### Tratamentul intoxicației

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

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 de semisinteză (antibiotic beta-lactamic) care inhibă una sau mai multe enzime (deseori denumite proteine de legare a penicilinei, PLP) din procesul de biosinteză a peptidoglicanului bacterian, care este o componentă structurală integrantă a peretelui celular bacterian. Inhibarea sintezei peptidoglicanului duce la slăbirea structurii peretelui celular, care este, de obicei, urmată de liză celulară și moarte.

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

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

#### Legătura farmacocinetică/farmacodinamică

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

#### Mecanisme de rezistență

Există două mecanisme principale de rezistență la amoxicilină/acid clavulanic:

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

Impermeabilitatea peretelui bacterian sau mecanismul pompei de eflux pot determina sau contribui la rezistența bacteriană, mai ales în cazul bacteriilor Gram-negativ.

#### Valori critice

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

| Microorganism | Valori critice de sensibilitate ( $\mu\text{g/ml}$ ) |           |
|---------------|--|-----------|
|               | Sensibil   | Rezistent |
|               |  |           |

|  |                            |                            |
|--|----------------------------|----------------------------|
| <i>Haemophilus influenzae</i>  | $\leq 0,001^1$             | $> 2^1$                    |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>   | $\leq 1^1$                 | $> 1^1$                    |
| <i>Staphylococcus spp.</i>   | Nota <sup>2a,3a,3b,4</sup> | Nota <sup>2a,3a,3b,4</sup> |
| <i>Enterococcus spp.</i> <sup>7</sup>  | $\leq 4^{1,5}$             | $> 8^{1,5}$                |
| Streptococcus din grupele A, B, C, G <sup>2b,8</sup><br>(alte indicații decât meningită) | Nota <sup>2b</sup>         | Nota <sup>2b</sup>         |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>8</sup>   | $\leq 0,5^{1,6}$           | $> 1^{1,6}$                |
| Enterobacterales în ITU necomplicate   | $\leq 32^1$                | $> 32^1$                   |
| Anaerobi Gram-negativ  | $\leq 4^1$                 | $> 8^1$                    |
| Anaerobi Gram-pozitiv (cu excepția<br><i>Clostridioides difficile</i> )                  | $\leq 4^1$                 | $> 8^1$                    |
| Valori critice neraportate la specie   | $\leq 2^1$                 | $> 8^1$                    |
| Streptococi din grupul <i>viridans</i> <sup>8</sup>                                      | Nota <sup>2a,9</sup>       | Nota <sup>2a,9</sup>       |
| <i>Pasteurella multocida</i>   | $\leq 1^1$                 | $> 1^1$                    |
| <i>Burkholderia pseudomallei</i>   | $\leq 0,001^1$             | $> 8^1$                    |

- <sup>1</sup> Pentru testarea sensibilității, concentrația plasmatică de acid clavulanic este stabilită la 2 mg/l.
- <sup>2a</sup> Valorile critice din tabel se bazează pe valorile critice de sensibilitate la benzilpenicilină. Susceptibilitatea este derivată din susceptibilitatea la benzilpenicilină.
- <sup>2b</sup> Susceptibilitatea grupelor de streptococi A, B, C și G la peniciline este derivată din susceptibilitatea la benzilpenicilină (alte indicații decât meningită) cu excepția fenoximetilpenicilinei și izoxazolilpenicilinelor pentru streptococul de grup B.
- <sup>3a</sup> Majoritatea stafilococilor sunt producători de penicilinază, iar unii sunt rezistenți la meticilină. Oricare dintre aceste mecanisme le conferă rezistență la benzilpenicilină, fenoximetilpenicilină, ampicilină, amoxicilină, piperacilină și ticarcilină. Atunci când stafilococii sunt testați ca fiind sensibili la benzilpenicilină și cefoxitină, aceștia pot fi raportați ca fiind sensibili la toate penicilinele. Atunci când stafilococii sunt testați ca fiind rezistenți la benzilpenicilină, dar sensibili la cefoxitină, sunt susceptibili la combinații de inhibitori de beta-lactamază, izoxazolilpeniciline (oxacilină, cloxacilină, dicloxacilină și flucloxacilină) și nafcilină. Trebuie acordată atenție în cazul medicamentelor administrate pe cale orală, pentru a obține o expunere suficientă la locul infecției. Atunci când stafilococii sunt testați ca fiind rezistenți la cefoxitină, sunt rezistenți la toate penicilinele.
- <sup>3b</sup> Majoritatea stafilococilor coagulazo-negativi sunt producători de penicilinază, 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 penicilinază la stafilococi negativi la coagulază, dar rezistența la meticilină poate fi detectată cu cefoxitină, așa cum a fost descrisă.
- <sup>4</sup> *S. saprophyticus* sensibili la ampicilină sunt *mecA*- negativ și sensibili la ampicilină, amoxicilină și piperacilină (cu sau fără un inhibitor de beta-lactamază).
- <sup>5</sup> Susceptibilitatea 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*.
- <sup>6</sup> Testul de screening cu disc de oxacilină 1 μg sau testul CMI a benzilpenicilinei trebuie utilizat pentru a exclude mecanismele de rezistență la beta-lactam. Atunci când testul de screening este negativ (zona de inhibiție pentru oxacilină  $\geq 20$  mm sau CMI pentru benzilpenicilină  $\leq 0,06$  mg/l), toate medicamentele beta-lactamice pentru care sunt disponibile valori critice clinice pot fi raportate ca fiind sensibile, fără a fi necesare alte teste.
- <sup>7</sup> Valorile critice ale aminopenicilinei pentru enterococi au la bază administrarea intravenoasă. Administrarea orală este relevantă numai pentru infecțiile tractului urinar.
- <sup>8</sup> Adăugarea unui inhibitor de beta-lactamază nu aduce beneficii clinice.
- <sup>9</sup> 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. Izolatele clasificate cu testul de screening ca fiind pozitive, trebuie să fie testate pentru sensibilitate pe medicamente individuale. Pentru izolatele cu testul de screening negativ la benzilpenicilină (CMI  $\leq 0,25$  mg/l), susceptibilitatea poate fi derivată din cea la benzilpenicilină sau ampicilină. Pentru izolatele cu testul de screening pozitiv la benzilpenicilină (CMI  $> 0,25$  mg/l), susceptibilitatea este derivată din cea la 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.

|  |
|--|
| <p><u>Specii obișnuit sensibile</u></p> <p><u>Microorganisme Gram-pozitiv aerobe</u><br/> <i>Enterococcus faecalis</i><br/> <i>Gardnerella vaginalis</i><br/> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la meticilină)£<br/>           Stafilococi coagulazo-negativ (sensibil la meticilină)<br/> <i>Streptococcus agalactiae</i><br/> <i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>1</sup><br/> <i>Streptococcus pyogenes</i>*și alți streptococi beta-hemolitici<br/>           Grupul <i>Streptococcus viridans</i></p> <p><u>Microorganisme Gram-negativ aerobe</u><br/> <i>Capnocytophaga</i> spp.<br/> <i>Eikenella corrodens</i><br/> <i>Haemophilus influenzae</i><sup>2</sup><br/> <i>Moraxella catarrhalis</i><br/> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Microorganisme anaerobe</u><br/> <i>Bacteroides fragilis</i><br/> <i>Fusobacterium nucleatum</i><br/> <i>Prevotella</i> spp.</p> |
| <p><u>Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă</u></p> <p><u>Microorganisme Gram-pozitiv aerobe</u><br/> <i>Enterococcus faecium</i> \$</p> <p><u>Microorganisme Gram-negativ aerobe</u><br/> <i>Escherichia coli</i><br/> <i>Klebsiella oxytoca</i><br/> <i>Klebsiella pneumoniae</i><br/> <i>Proteus mirabilis</i><br/> <i>Proteus vulgaris</i></p>   |
| <p><u>Microorganisme cu rezistență naturală</u></p> <p><u>Microorganisme Gram-negativ aerobe</u><br/> <i>Acinetobacter</i> sp.<br/> <i>Citrobacter freundii</i><br/> <i>Enterobacter</i> sp.<br/> <i>Legionella pneumophila</i><br/> <i>Morganella morganii</i><br/> <i>Providencia</i> spp.<br/> <i>Pseudomonas</i> sp.</p>   |

|   |
|---|
| <p><i>Serratia</i> sp.<br/><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Alte microorganisme</u><br/><i>Chlamydophila pneumoniae</i><br/><i>Chlamydophila psittaci</i><br/><i>Coxiella burnetti</i><br/><i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>  |
| <p>§ Sensibilitate intermediară naturală în absența dobândirii mecanismelor de rezistență.<br/>£ Toți stafilococii meticilino-rezistenți sunt rezistenți la amoxicilină/acid clavulanic.<br/><sup>1</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> care este în totalitate sensibil la penicilină, poate fi tratat cu formularea amoxicilină/acid clavulanic. Organismele care prezintă orice grad de reducere a sensibilității față de penicilină nu trebuie tratate cu această formulare (vezi pct. 4.2 și 4.4).<br/><sup>2</sup> În unele țări ale UE, au fost raportate cu o frecvență mai mare de 10% tulpini cu sensibilitate scăzută.</p> |

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Amoxicilina și acidul clavulanic disociază complet în soluție apoasă la pH fiziologic. Ambele componente sunt absorbite rapid și în proporție mare pe cale orală. După administrare pe cale orală, amoxicilina și acidul clavulanic prezintă o biodisponibilitate de aproximativ 70%.

Profilurile plasmatiche ale ambelor componente sunt similare, iar timpul de atingere a concentrației plasmatiche maxime (T<sub>max</sub>) în ambele cazuri este de aproximativ o oră.

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

| Valorile medii (±DS) ale parametrilor farmacocinetici                      |              |                                     |  |   |                           |
|--|--------------|-------------------------------------|--|---|---------------------------|
| Substanță(e)<br>activă(e)<br>administrată(e)                               | Doză<br>(mg) | C <sub>max</sub><br>(micrograme/ml) | T <sub>max</sub> <sup>*</sup><br>(ore) | ASC <sub>(0-24 ore)</sub><br>(micrograme x<br>oră/ml) | T <sub>1/2</sub><br>(ore) |
| Amoxicilină  |              |                                     |  |   |                           |
| AMX/ AC<br>875 mg/125 mg   | 875          | 11,64±2,78                          | 1,50<br>(1,0-2,5)                      | 53,52±12,31   | 1,19±0,21                 |
| Acid clavulanic  |              |                                     |  |   |                           |
| AMX/ AC<br>875 mg/125 mg   | 125          | 2,18±0,99                           | 1,25<br>(1,0-2,0)                      | 10,16±3,04  | 0,96±0,12                 |
| AMX – amoxicilină, AC – acid clavulanic<br>* Valoarea mediană (intervalul) |              |                                     |  |   |                           |

Concentrațiile serice de amoxicilină și de acid clavulanic obținute cu Augmentin sunt similare cu cele obținute în cazul administrării pe cale orală doar a dozelor de amoxicilină sau doar a dozelor de acid clavulanic.

### Distribuție

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

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

Din studiile la animale, nu există dovezi că ar exista o retenție tisulară semnificativă de substanțe derivate din medicament, în cazul ambelor componente. Amoxicilina, ca majoritatea penicilinelor, poate fi detectată în lapte. De asemenea pot fi detectate în lapte urme de acid clavulanic (vezi pct. 4.6).

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

### Metabolizare

Amoxicilina este parțial excretată în urină sub formă de acid peniciloic inactiv în cantități echivalente cu până la 10–25% din doza inițială. Acidul clavulanic este metabolizat în proporție mare la om și este eliminat pe cale urinară și în fecale și sub formă de dioxid de carbon, în aerul expirat.

### Eliminare

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

Asocierea amoxicilină/acid clavulanic are un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ o oră și un clearance mediu total de aproximativ 25 l/oră la subiecții sănătoși. Aproximativ 60-70% din amoxicilină și aproximativ 40-65% din acidul clavulanic este excretat nemodificat în urină în timpul primelor 6 ore după administrarea unui singur comprimat de Augmentin 250 mg/125 mg sau 500 mg/125 mg. Diverse studii au evidențiat că excreția urinară a fost de 50-85% pentru amoxicilină și 27-60% pentru acidul clavulanic pe o perioadă de 24 de ore. În cazul acidului clavulanic, cea mai mare cantitate de medicament a fost excretată în primele 2 ore după administrare.

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

### Vârstă

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amoxicilinei este similar pentru copiii cu vârsta între 3 luni și 2 ani, 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 două administrări zilnice, din cauza imaturității căii renale de eliminare. Deoarece pacienții vârstnici este mai probabil să prezinte funcție renală scăzută, este necesară prudență în ceea ce privește alegerea dozei și poate fi utilă monitorizarea funcției renale.

### Sex

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

### Insuficiență renală

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

### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică trebuie stabilite cu precauție dozele, iar funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale regulate.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Stearat de magneziu

Amidonglicolat de sodiu tip A

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Celuloză microcristalină

#### *Film*

Dioxid de titan (E171)

Hipromeloză 5 cps

Hipromeloză 15 cps

Macrogol 4000

Macrogol 6000

Dimeticonă

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

Comprimat filmate ambalate în pachete cu blistere introduse într-o pungă protectoare din aluminiu laminat, conținând un desicant trebuie utilizate în cel mult 30 de zile de la deschidere.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere din poliamidă-Al-PVC/Al conținând 2, 4, 10, 12, 14, 20, 24, 30 sau 100 comprimate filmate.

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 14 comprimate filmate, fiecare blister fiind introdus într-o pungă protectoare din Al laminat, conținând un desicant.

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**

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

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

8164/2015/01-12

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației - Septembrie 2015

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2024