

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ENHANCIN 500 mg/125 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Comprimate filmate

Un comprimat filmat conține amoxicilină 500 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

Comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, formă ovală, inscripționate cu „RX713” pe o față și plane pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

Stabilirea dozei de Enhancin 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 formelor farmaceutice alternative de amoxicilină + acid clavulanic (de exemplu cele care eliberează doze mai mari de amoxicilină și/sau conțin rapoarte diferite între concentrațiile de amoxicilină/acid clavulanic) trebuie avută în vedere, după cum este necesar (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pentru adulți și copii cu greutatea ≥ 40 kg, Enhancin sub această formă farmaceutică eliberează o doză totală zilnică de 1500 mg amoxicilină/375 mg acid clavulanic când este administrată conform recomandărilor de mai jos. Pentru copii cu greutatea < 40 kg, Enhancin sub această formă farmaceutică eliberează o doză totală zilnică de 2400 mg amoxicilină/600 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 selectarea unui alt medicament care conține asocierea amoxicilină + acid clavulanic, 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 evaluare medicală (vezi punctul 4.4 cu privire la tratamentul prelungit).

Adulți și copii cu greutatea ≥ 40 kg

O doză de 500 mg/125 mg de trei ori pe zi.

Copii cu greutatea < 40 kg

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

Copiii pot fi tratați cu Enhancin comprimate, suspensie sau cu plicuri pentru copii. Copiii cu vârsta de cel mult 6 ani trebuie să fie tratați, de preferință, cu Enhancin suspensie sau plicuri pentru copii.

Deoarece comprimatele nu pot fi divizate, copiii cu greutate mai mică de 25 kg nu trebuie tratați cu Enhancin 500 mg/125 mg comprimate filmate.

Tabelul de mai jos prezintă doza primită (mg/kg greutate corporală) de copii cu greutatea de la 25 kg la 40 kg la administrarea unui singur comprimat de 500 mg/125 mg.

Greutatea corporală [kg]	40	35	30	25	Doză unică recomandată [mg/kg/greutate corporală] (vezi mai sus)
Amoxicilină [mg/kg greutate corporală] pe doză unică (1 comprimat filmat)	12,5	14,3	16,7	20,0	6,67-20
Acid clavulanic [mg/kg greutate corporală] pe doză unică (1 comprimat filmat)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,67-5

Copiii în vârstă de cel puțin 6 ani sau cu greutate mai mică de 25 kg trebuie să fie tratați, de preferință, cu amoxicilină/acid clavulanic suspensie sau plicuri pentru administrare la copii și adolescenți.

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la dozele de Enhancin din formulările cu raport 4:1 mai mari de 40 mg/10 mg/kg și zi la copiii cu vârsta sub 2 ani.

Vârstnici

Nu se consideră necesară ajustarea dozelor.

Dozajul în cazul insuficienței renale

Ajustarea dozelor se bazează pe concentrația maximă recomandată de amoxicilină.

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

Adulți și copii cu greutatea ≥ 40 kg

ClCr: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg de două ori pe zi
ClCr < 10 ml /min	500 mg/125 mg o dată pe zi
Hemodializă	500 mg/125 mg la intervale de 24 de ore, plus 500 mg/125 mg în timpul dializei, repetat la finalul dializei (deoarece sunt scăzute concentrațiile serice atât ale amoxicilinei cât și ale acidului clavulanic)

Copii cu greutatea < 40 kg

ClCr: 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).
ClCr < 10 ml /min	15 mg/3,75 mg/kg ca doză unică zilnică (maxim 500 mg/125 mg).
Hemodializă	15 mg/3,75 mg/kg și zi, o dată pe zi. Înainte de hemodializă trebuie administrat 15 mg/3,75 mg/kg. Pentru a restabili concentrațiile de medicament din circulație, trebuie administrată după hemodializă o altă doză de 15 mg/3,75 mg per kg.

Dozajul în cazul insuficienței hepatice

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

Mod de administrare

Enhancin se administrează pe cale orală.

A se administra la începutul mesei pentru a reduce la minim potențialul de intoleranță gastrointestinală și pentru a optimiza absorbția amoxicilinei/acidului clavulanic.

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la amoxicilina și acid clavulanic, la oricare dintre peniciline sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.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. 4.8).

La pacienții în tratament cu penicilină au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (incluzând reacții anafilactoide și reacții adverse cutanate severe). Este mai probabil ca aceste reacții să apară la persoanele cu antecedente de hipersensibilitate la penicilină și la persoanele cu teren atopic. Dacă apare o reacție alergică, tratamentul cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie întrerupt și trebuie instituit un tratament alternativ corespunzător.

În cazul în care se dovedește că o infecție este provocată de un microorganism/microorganisme sensibil/sensibile la amoxicilină, atunci trebuie luată în considerare trecerea de la amoxicilină/acid clavulanic la amoxicilină, conform ghidurilor oficiale.

Această formă farmaceutică a Enhancin nu este indicată atunci când există un risc mare ca microorganismele patogene suspectate să prezinte o rezistență la antibiotice beta-lactamice, rezistență care nu este mediată de betalactamaze 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).

Utilizarea asocierii 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 începutul tratamentului a eritemului generalizat febril asociat cu pustule poate fi un simptom al pustulozei exantematice generalizate acute (PEGA) (vezi pct. 4.8). Această reacție adversă necesită întreruperea tratamentului cu Enhancin 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).

Reacțiile adverse hepatice au fost raportate mai ales la bărbați și la pacienții vârstnici și se pot asocia cu tratamentul prelungit. Aceste reacții adverse 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. Reacțiile adverse hepatice pot fi severe și în cazuri extrem de rare, au fost raportate decese. Acestea au survenit aproape întotdeauna la pacienții cu afecțiuni subiacente grave sau care au luat medicații concomitente cunoscute ca având potențial de reacții hepatice (vezi pct. 4.8).

Colita asociată cu antibioticele a fost raportată aproape în cazul tuturor medicamentelor antibacteriene, iar severitatea poate varia de la ușoară la punerea vieții în pericol (vezi pct. 4.8). De aceea, este importantă luarea în considerare a acestui diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea oricărui antibiotic. Dacă apare colita asociată antibioticelor, tratamentul cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie imediat întrerupt, trebuie apelat la medic și început un tratament corespunzător. Medicamentele antiperistaltice sunt contraindicate în această situație.

În timpul tratamentului de lungă durată este recomandată evaluarea periodică a funcțiilor organelor și

sistemelor, inclusiv funcția renală, hepatică și hematopoietică.

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

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

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

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

Prezența acidului clavulanic din Enhancin poate determina o legare nespecifică a IgG și a albuminei de membranele hematiilor, ducând la un test Coombs fals pozitiv.

Au fost raportate rezultate pozitive la utilizarea testului Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA la pacienți tratați cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic, care au fost ulterior descoperiți a nu fi infectați cu *Aspergillus*. Au fost raportate reacții încrucișate între polizaharide non-*Aspergillus* și polifuranozide cu testul Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. De aceea, rezultatele pozitive ale testului la pacienții tratați cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie interpretate cu precauție și trebuie confirmate de alte metode de diagnostic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante orale

Anticoagulantele orale și antibioticele penicilinice au fost utilizate pe scară largă în practică, fără a se raporta interacțiuni. Cu toate acestea, în literatură există cazuri de creștere a INR-ului (International Normalised Ratio) la pacienții aflați în tratament cu acenocumarol sau warfarină și la care s-a prescris o cură de amoxicilină. Dacă este necesară administrarea concomitentă, timpul de protrombină sau INR-ul trebuie monitorizate cu atenție în cazul adăugării sau întreruperii amoxicilinei. În plus, pot fi necesare ajustări ale dozei de anticoagulante orale (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Metotrexat

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

Probenecid

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

Micofenolat mofetil

La pacienții cărora li se administrează micofenolat mofetil a fost raportată reducerea concentrației pre-dozei metabolitului activ al acidului micofenolic (MPA) de aproximativ 50% după începerea administrării orale a amoxicilinei plus acid clavulanic. Schimbarea nivelului pre-dozei nu poate

reprezenta cu acuratețe modificările expunerii totale a MPA. Prin urmare, nu este în mod normal necesară o modificare a dozei de micofenolat mofetil în absența semnelor clinice ale disfuncției grefei. Cu toate acestea, monitorizarea clinică atentă trebuie efectuată în timpul asocierii și imediat după privind tratamentul cu antibiotice.

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 diareea, 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)

Infecții și infestări	
Candidoză mucocutanată	Frecventă
Proliferarea excesivă a microorganismelor rezistente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	
Leucopenie reversibilă (inclusiv neutropenie)	Rară
Trombocitopenie	Rară
Agranulocitoză reversibilă	Cu frecvență necunoscută
Anemie hemolitică	Cu frecvență necunoscută
Prelungirea timpului de sângerare și a	Cu frecvență necunoscută

timpului de protrombină ¹	
Tulburări ale sistemului imunitar¹⁰	
Edem angioneurotic	Cu frecvență necunoscută
Anafilaxie	Cu frecvență necunoscută
Sindrom asemănător bolii serului	Cu frecvență necunoscută
Vasculită de hipersensibilitate	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	
Amețeli	Mai puțin frecvente
Cefalee	Mai puțin frecventă
Hiperactivitate reversibilă	Cu frecvență necunoscută
Convulsii ²	Cu frecvență necunoscută
Meningită aseptică	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	
Diaree	Foarte frecventă
Greață ³	Frecventă
Vărsături	Frecvente
Indigestie	Mai puțin frecventă
Colită asociată cu antibioticele ⁴	Cu frecvență necunoscută
Melanoglosie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	
Creșteri ale valorilor serice 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 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) ⁹	Cu frecvență necunoscută
Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Nefrită interstițială	Cu frecvență necunoscută
Cristalurie ⁸	Cu frecvență necunoscută
¹ Vezi pct. 4.4 ² Vezi pct. 4.4 ³ Greața se asociază mai frecvent cu dozele orale mari. Dacă reacțiile gastro-intestinale sunt manifeste, ele pot fi ameliorate prin administrarea Enhancin la începutul mesei. ⁴ Inclusiv colită pseudomembranoasă și colită hemoragică (vezi pct. 4.4). ⁵ 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. ⁶ Aceste evenimente au fost observate și în cazul altor peniciline și al cefalosporinelor (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

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome și semne de supradozaj

Simptomele gastro-intestinale și dezechilibrele hidro-electrolitice pot fi manifeste. A fost observată cristaluria cu amoxicilină, în unele cazuri ducând la insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

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

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

Tratamentul intoxicației

Simptomele gastro-intestinale pot fi tratate simptomatic, având în vedere echilibrul hidro-electrolitic. Amoxicilina/acidul clavulanic poate fi îndepărtată din circulație prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: peniciline în combinații inclusiv inhibitori de β -lactamază.

Cod ATC: J01C R02

Mod de acțiune

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

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

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

Legătura farmacocinetică/farmacodinamie

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

Mecanisme de rezistență

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

- inactivarea amoxicilinei de către enzimele beta-lactamaze ale bacteriilor care nu sunt inhibitate de către acidul clavulanic, inclusiv cele de clasă B, C sau D.

- alterarea PLP, care reduce afinitatea antibioticului față de țintă.

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

Valori critice

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

Microorganism	Valori critice de sensibilitate (μg/ml)		
	Sensibil	Intermediar	Rezistent
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤2	-	>2
Stafilococi coagulazonegativi ²	≤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
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	>8
Anaerobi gram-negativi ¹	≤4	8	>8
Anaerobi gram-pozitivi ¹	≤4	8	>8
Valori critice independente de specie ¹	≤2	4-8	>8

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

² Valorile raportate sunt pentru oxacilină.

³ Valorile critice din tabel se bazează pe valorile critice de sensibilitate la ampicilină.

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

⁵ Valorile critice din tabel se bazează pe valorile critice de sensibilitate la benzilpenicilină.

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

Specii obișnuit sensibile

Microorganisme gram-pozitive aerobe

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (sensibil la meticilină)†

Stafilococi coagulazo-negativi (sensibil la meticilină)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes și alți streptococi beta-hemolitici

Grupul *Streptococcus viridans*

Microorganisme gram-negative aerobe

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

<u>Microorganismele anaerobe</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă
<u>Microorganismele gram-pozitive aerobe</u> <i>Enterococcus faecium</i> §
<u>Microorganismele gram-negative aerobe</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Microorganismele cu rezistență naturală
<u>Microorganismele gram-negative aerobe</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Alte microorganismele</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Sensibilitate intermediară naturală în absența dobândirii mecanismelor de rezistență. £ Toți stafilococii meticilino-rezistenți sunt rezistenți la amoxicilină/acid clavulanic. ¹ Această formă farmaceutică care conține asocierea amoxicilină/acid clavulanic poate să nu fie adecvată pentru tratamentul infecțiilor cu <i>Streptococcus pneumoniae</i> rezistent la penicilină (vezi pct. 4.2 și 4.4). ² În unele țări ale UE, 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 în proporție mare pe cale orală. Absorbția amoxicilinei/acidului clavulanic este optimizată când administrarea se face la începutul unei mese. 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_{max}) în ambele cazuri este de aproximativ o oră. Rezultatele de farmacocinetică dintr-un studiu, în care asocierea amoxicilină/acid clavulanic (comprimate 500 mg/125 mg de trei ori pe zi) s-a administrat în condiții de repus alimentar la un lot de voluntari sănătoși sunt prezentate mai jos.

Valorile medii (+ DS) ale parametrilor farmacocinetici					
Substanță(e) activă(e) administrată(e)	Doză (mg)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} * (ore)	ASC _(0-24h) (μg.h/ml)	T _{1/2} (ore)

Amoxicilină					
AMX/ AC 500 mg/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 500 mg/125 mg	125	2,40 + 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 +3,86	0,98 +0,12
AMX – amoxicilină, AC – acid clavulanic * Valoarea mediană (intervalul)					

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

Distribuție

Aproximativ 25% din cantitatea totală de acid clavulanic din plasmă și 18% din cantitatea totală de amoxicilină din plasmă se leagă de proteine. Volumul aparent de distribuție este 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 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 amoxicilină și acid clavulanic 250 mg/125 mg sau 500 mg/125 mg. Diverse studii au evidențiat că excreția urinară a fost de 50-85% pentru amoxicilină și 27-60% pentru acidul clavulanic pe o perioadă de 24 de ore. În cazul acidului clavulanic, cea mai mare cantitate de medicament a fost excretată în primele 2 ore după administrare.

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

Vârstă

Timpul de înjumătățire prin eliminare al amoxicilinei este similar pentru copii cu vârsta între 3 luni și 2 ani, copii mai mari și adulți. Pentru copii foarte mici (inclusiv nou-născuții prematuri) în prima săptămână de viață, intervalul de administrare nu trebuie să depășească două administrări zilnice, din cauza imaturității căii renale de eliminare. Deoarece pacienții vârstnici este mai probabil să prezinte funcție renală scăzută, este necesară prudență în ceea ce privește alegerea dozei și poate fi utilă monitorizarea funcției renale.

Sex

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

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 și acid clavulanic sau cu componentele sale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină PH 112
Amidon glicolat de sodiu (tip A)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Povidonă K30
Eudragit E 100
Stearat de magneziu

Film:

Opadry 03B58965 White
Macrogol 400

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 4 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 7 comprimate filmate, introduse într-o pungă laminată din poliester/Al/poliester/PE conținând un plic cu 1 g desicant (sită moleculară).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA

Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12550/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Iulie 2006

Reînnoire – Octombrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.