

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Augmentin FP 400 mg/57 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală (aromă de fructe de pădure)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituire, fiecare ml de suspensie orală conține amoxicilină trihidrat, echivalent cu amoxicilină 80 mg și clavulanat de potasiu, echivalent cu acid clavulanic 11,4 mg.

5 ml suspensie orală conțin amoxicilină trihidrat, echivalent cu amoxicilină 400 mg și clavulanat de potasiu, echivalent cu acid clavulanic 57 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml de suspensie orală conține aspartam 2,5 mg (E951). Aroma din Augmentin conține maltodextrină (glucoză) și urme de alcool benzilic (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală.
Pulbere albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Augmentin este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la copii, adolescenți 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 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.

Doza de Augmentin pentru tratamentul unui anumit tip de infecție trebuie să ia în considerare:

- Microorganismul 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.

Utilizarea formelor de prezentare alternative de Augmentin (de exemplu a celor care eliberează doze mai mari de amoxicilină și/sau conțin amoxicilină/acid clavulanic în alt raport) trebuie luată în considerare după cum este necesar (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pentru copiii și adolescenții cu greutatea < 40 kg, această formă de prezentare a Augmentin eliberează o doză totală zilnică de 1000-2800 mg amoxicilină/143-400 mg acid clavulanic, când se administrează conform recomandărilor de mai jos. Când se consideră că este necesară o doză zilnică mai mare de amoxicilină, se recomandă alegerea unei alte forme de prezentare 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 un control medical (vezi pct. 4.4 cu privire la tratamentul prelungit).

Copiii și adolescenții cu greutatea ≥ 40 kg trebuie tratați cu formele de prezentare de Augmentin destinate adulților.

Copii și adolescenți < 40 kg

Doze recomandate:

- Doză mai mică: 25 mg/3,6 mg/kg și zi până la 45 mg/6,4 mg/kg și zi, în două prize;
- Doza mai mare: 45 mg/6,4 mg/kg/zi până la 70 mg/10 mg/kg/zi, administrată în două prize, poate fi luată în considerare pentru unele infecții (cum sunt otita medie, sinuzite și infecții ale căilor respiratorii inferioare).

Greutate a corporală (kg)	25 mg/3.6 mg/kg/ zi. Doza în ml care se administrează la interval de 12 ore	45 mg/6.4 mg/kg/ zi. Doza în ml care se administrează la interval de 12 ore .	70 mg/10 mg/ kg/zi. Doza în ml care se administrează la interval de 12 ore .
4,0	0,6	1,2	NR
5,0	0,8	1,4	NR
6,0	1,0	1,8	NR
7,0	1,2	2,0	NR
8,0	1,4	2,4	NR
9,0	1,4	2,6	NR

Greutate a corporală (kg)	25 mg/3.6 mg/kg/ zi. Doza în ml care se administrează la interval de 12 ore .	45 mg/6.4 mg/kg/ zi. Doza în ml care se administrează la interval de 12 ore .	70 mg/10 mg/ kg/zi. Doza în ml care se administrează la interval de 12 ore .
22,0	3,4	6,2	9,6
23,0	3,6	6,6	10,2
24,0	3,8	6,8	10,6
25,0	4,0	7,0	11,0
26,0	4,2	7,4	11,4
27,0	4,2	7,6	11,8

10,0	1,6	2,8	NR
11,0	1,8	3,2	NR
12,0	2,0	3,4	5,4
13,0	2,0	3,8	5,8
14,0	2,2	4,0	6,2
15,0	2,4	4,2	6,6
16,0	2,6	4,6	7,0
17,0	2,8	4,8	7,4
18,0	2,8	5,2	8,0
19,0	3,0	5,4	8,4
20,0	3,2	5,6	8,8
21,0	3,4	6,0	9,2

28,0	4,4	8,0	12,4
29,0	4,6	8,2	12,8
30,0	4,8	8,4	13,2
31,0	4,8	8,8	13,6
32,0	5,0	9,0	14,0
33,0	5,2	9,4	14,4
34,0	5,4	9,6	15,0
35,0	5,6	9,8	15,4
36,0	5,6	10,2	15,8
37,0	5,8	10,4	16,2
38,0	6,0	10,8	16,6
39,0	6,2	11,0	17,2

NR – Nu este recomandat. Nu sunt disponibile date clinice referitoare la dozele de Augmentin din preparatele în raport 7:1 mai mari de 45 mg/6,4 mg/kg pe zi la copiii cu vârsta sub 2 ani.

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

Pentru a oferi recomandări practice privind dozele, trebuie luate în considerare formele farmaceutice alternative cu administrare orală ale Augmentin.

Copiii și adolescenții pot fi tratați cu Augmentin sub formă de comprimate, suspensie sau plicuri adecvate pentru utilizare la copii. Copiii cu vârsta de 6 ani sau sub 6 ani este preferabil să fie tratați cu Augmentin sub formă de suspensie sau plicuri, adecvate pentru utilizare la copii.

De asemenea, doza (ml) care trebuie administrată pacientului de două ori pe zi, poate fi calculată, folosind următoarea formulă de mai jos:

$$\text{Doza (ml) administrată de două ori pe zi} = \frac{\text{Doza recomandată de amoxicilină* (mg/kg/zi) x greutatea (kg)}}{\text{Amoxicilină* în suspensie reconstituită (mg/ml) x 2 (doze divizate)}}$$

* Pentru acest calcul este necesară doar luarea în considerare a componentei amoxicilină.

De exemplu, un copil cu greutatea de 14 kg tratat cu doza de 25 mg/3,6 mg/kg/zi:

$$\text{Doza (ml) administrată de două ori pe zi} = \frac{25 \text{ (mg/kg/zi)} \times 14 \text{ (kg)}}{80 \text{ (mg/ml)} \times 2 \text{ (în două prize)}}$$

$$\text{Doza (ml) administrată de două ori pe zi} = \frac{350 \text{ (mg)}}{160 \text{ (mg/ml)}}$$

$$\text{Doza (ml) administrată de două ori pe zi} = 2,2 \text{ ml}$$

Vârstnici

Nu este considerată necesară ajustarea dozelor. Pacienții vârstnici trebuie tratați cu formele farmaceutice ale Augmentin destinate adulților.

Insuficiență renală

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

La pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min, utilizarea formelor de prezentare de Augmentin cu un raport amoxicilină-acid clavulanic de 7:1 nu este recomandată, 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.

A se administra la începutul mesei, pentru a minimiza potențialul de intoleranță gastro-intestinală și pentru a optimiza absorbția combinației amoxicilină/acid clavulanic.

Tratamentul poate fi început cu administrare parenterală, conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului corespunzător formelor farmaceutice cu administrare intravenoasă și continuat cu o formă farmaceutică cu administrare orală.

A se agita flaconul pentru afânarea pulberii, a se adăuga apă conform recomandărilor, a se răsturna flaconul și a se agita puternic.

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 severe de hipersensibilitate (de exemplu anafilaxie) la alte antibiotice beta-lactamice (de exemplu cefalosporine, carbapenem sau monobactam).

Antecedente de icter/insuficiență hepatică induse de administrarea de amoxicilină/acid 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 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 determinată de un microorganism/microorganisme sensibil/sensibile la amoxicilină, atunci trebuie luată în considerare trecerea de la tratamentul cu amoxicilină/acid clavulanic la terapia cu amoxicilină, în acord cu recomandările oficiale.

Utilizarea acestei forme de prezentare de Augmentin nu este indicată când există un risc crescut ca microorganismele patogene suspectate să aibă o sensibilitate scăzută sau să prezinte rezistență la antibioticele beta-lactamice, care nu este mediată de beta lactamaze sensibile la inhibarea de către acidul clavulanic. Această formă de prezentare nu trebuie utilizată pentru tratamentul infecțiilor cu *S. pneumoniae* rezistent la penicilină.

Pot apărea 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 mononucleoză infecțioasă, deoarece apariția unei erupții cutanate tranzitorii morbiliforme a fost asociată cu această afecțiune după utilizarea de amoxicilină.

Utilizarea concomitentă de alopurinol pe parcursul tratamentului cu amoxicilină poate determina creșterea riscului de reacții cutanate alergice.

Utilizarea prelungită poate să determine ocazional 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 administrării de Augmentin și contraindică orice administrare ulterioară a amoxicilinei.

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 grupelor de pacienți, semnele și simptomele apar de obicei în timpul sau la scurt timp după tratament, dar în anumite cazuri pot să nu se manifeste până la câteva săptămâni după întreruperea tratamentului. Acestea sunt de obicei reversibile. Evenimentele hepatice pot fi severe și în cazuri extrem de rare, au fost raportate decese. Acestea au survenit aproape întotdeauna la pacienții cu afecțiuni subiacente grave sau care au utilizat concomitent medicamente cunoscute ca având potențial de reacții adverse 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 până 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 apare colita asociată antibioticelor, tratamentul cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie imediat întrerupt, trebuie solicitat consult medical și început un tratament corespunzător. Medicamentele antiperistaltice sunt contraindicate în această situație.

Pe parcursul 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 prescrie concomitent

anticoagulante. Ajustarea dozei de anticoagulante orale poate fi necesară pentru menținerea valorilor dorite ale anticoagulării (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. Pe parcursul administrării de doze mari de amoxicilină, se recomandă să se păstreze un aport corespunzător de lichide și un debit urinar adecvat, pentru a scădea posibilitatea cristaluriei consecutive administrării amoxicilinei. 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 pe parcursul 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 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.

Augmentin FP 400 mg/57 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală conține aspartam 2,5 mg (E951) per ml, care este o sursă de fenilalanină. Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu fenilcetonurie. Nu sunt disponibile nici date non-clinice, nici date clinice în ceea ce privește evaluarea utilizării aspartamului la sugarii cu vârsta sub 12 săptămâni.

Aroma din Augmentin conține urme de alcool benzilic. Alcoolul benzilic poate provoca reacții alergice.

Acest medicament 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 din clasa 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 concomitent terapie cu amoxicilină. Dacă este necesară utilizarea concomitentă, timpul de protrombină sau INR-ul trebuie monitorizate cu atenție în cazul adăugării sau întreruperii administrării 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 plasmatice ale metabolitului activ, acid micofenolic (AMF), după inițierea tratamentului cu amoxicilină plus acid clavulanic, administrat pe cale orală. Este posibil ca modificarea concentrației plasmatice înaintea administrării următoarei doze să nu exprime cu acuratețe modificările expunerii totale la 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 strictă pe parcursul administrării combinației și în perioada imediat următoare tratamentului antibiotic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală (vezi pct. 5.3). Datele limitate 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 efectuat la gravide 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 lapte (nu sunt disponibile date 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 trebuie întreruptă. Posibilitatea apariției sensibilizării trebuie luată în considerare. Asocierea amoxicilină/acid clavulanic trebuie administrată în timpul perioadei de alăptare după ce 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

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

Sunt listate mai jos RAR-urile 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 frecvența de apariție a 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>Infectii și infestări</u>	
Candidoză mucocutanată	Frecvente
Proliferare 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
Prelungire a timpului de sângerare și a timpului de protrombină ¹	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări ale sistemului imunitar⁸</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 ¹	Cu frecvență necunoscută
Meningită aseptică	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări cardiace</u>	
Sindromul Kounis	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>	
Diaree	Frecvente
Greață ²	Frecvente
Vărsături	Frecvente
Indigestie	Mai puțin frecvente
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 ⁹	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări hepatobiliare</u>	
Creșteri ale valorilor serice ale AST și/sau ALT ⁴	Mai puțin frecvente
Hepatită ⁵	Cu frecvență necunoscută
Icter colestatic ⁵	Cu frecvență necunoscută
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat⁶</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) 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) ⁷	Cu frecvență necunoscută
<p>¹ A se vedea pct. 4.4</p> <p>² Greața se asociază mai frecvent cu administrarea orală de doze mari. Dacă reacțiile gastro-intestinale sunt manifeste, ele pot fi ameliorate prin administrarea Augmentin la începutul mesei.</p> <p>³ Inclusiv colită pseudomembranoasă și colită hemoragică (vezi pct. 4.4).</p> <p>⁴ 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.</p> <p>⁵ Aceste evenimente au fost observate și în cazul altor peniciline și cefalosporine (vezi pct. 4.4).</p> <p>⁶ Dacă apare vreo reacție de dermatită de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).</p> <p>⁷ A se vedea pct. 4.9</p> <p>⁸ A se vedea pct. 4.3 și 4.4</p> <p>⁹ Modificările culorii suprafețelor dinților au fost raportate foarte rar la copii. O bună igienă orală poate preveni modificările de culoare ale dinților, deoarece acestea pot fi îndepărtate prin spălătul pe dinți.</p>	

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 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, ținând cont de echilibrul hidro-electrolitic.

Asocierea amoxicilină/acid clavulanic poate fi îndepărtată din circulația sanguină 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 lactamazele produse de bacteriile rezistente și, de aceea, spectrul acțiunii amoxicilinei în monoterapie nu include microorganismele 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 eficacitatea 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.
- Modificări la nivelul PLP, care scad 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)

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>	Notă ^{2a,3a,3b,4}		Notă ^{2a,3a,3b,4}
<i>Enterococcus spp.</i> ⁷	$\leq 4^{1,5}$		$> 8^{1,5}$
<i>Streptococcus</i> din grupele A, B, C, G ^{2b,8} (alte indicații decât meningită)	Notă ^{2b}		Notă ^{2b}
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	$\leq 0,5^{1,6}$		$> 1^{1,6}$

Enterobacterales în ITU necomplicate	$\leq 32^1$		$> 32^1$
Anaerobi Gram-negativ	$\leq 4^1$		$> 8^1$
Anaerobi Gram-pozitiv (cu excepția <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> ⁸	Notă ^{2a,9}		Notă ^{2a,9}
<i>Pasteurella multocida</i>	1 ¹		1 ¹
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	0,001 ¹		8 ¹

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

^{2a} Valorile critice din tabel se bazează pe valorile critice de sensibilitate la benzilpenicilină. Susceptibilitatea este derivată din susceptibilitatea la benzilpenicilină.

^{2b} 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 izoxazolilpenicinelor pentru streptococul de grup B.

^{3a} 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. 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.

^{3b} Majoritatea stafilococilor coagulazo-negativi 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 penicilină la stafilococi negativi la coagulază, dar rezistența la meticilină poate fi detectată cu cefoxitină, așa cum a fost descrisă.

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

⁵ 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*.

⁶ 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 ≥ 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.

⁷ Valorile critice ale aminopenicilinei pentru enterococi au la bază administrarea intravenoasă. Administrarea orală este relevantă numai pentru infecțiile tractului urinar.

⁸ Adăugarea unui inhibitor de beta-lactamază nu aduce beneficii clinice.

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. 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.

<u>Specii în mod obișnuit sensibile</u>
<u>Microorganisme Gram-pozitiv aerobe</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la meticilină) £ Stafilococi coagulazo-negativ (sensibil la meticilină) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> și alți streptococi beta-hemolitici Grupul <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Microorganisme Gram-negativ aerobe</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
<u>Microorganisme anaerobe</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă</u>
<u>Microorganisme Gram-pozitiv aerobe</u> <i>Enterococcus faecium</i> \$
<u>Microorganisme Gram-negativ aerobe</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Microorganisme rezistente în mod natural</u>
<u>Microorganisme Gram-negativ 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 microorganisme</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</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 Infecția cu <i>Streptococcus pneumoniae</i> care este în totalitate sensibil la penicilină, poate fi tratată cu asocierea amoxicilină/acid clavulanic (vezi pct. 4.2 și 4.4). 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 substanțe sunt absorbite rapid și eficient în cazul administrării pe cale orală. Absorbția amoxicilinei/acidului clavulanic este optimă când administrarea se face la începutul unei mese. După administrarea 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 maxime (T_{max}) în ambele cazuri este de aproximativ o oră.

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

Valorile medii (\pm DS) ale parametrilor farmacocinetici					
Medicament administrat	Doză	C_{max}	T_{max}^*	$ASC_{(0-24 \text{ ore})}$	$T_{1/2}$
	(mg)	($\mu\text{g/ml}$)	(ore)	($\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$)	(ore)
Amoxicilină					
AMX/ AC 875 mg/125 mg	875	11,64 $\pm 2,78$	1,50 (1,0-2,5)	53,52 $\pm 12,31$	1,19 $\pm 0,21$
Acid clavulanic					
AMX/ AC 875 mg/125 mg	125	2,18 $\pm 0,99$	1,25 (1,0-2,0)	10,16 $\pm 3,04$	0,96 $\pm 0,12$
AMX – amoxicilină, AC – acid clavulanic					
* Mediana (gama)					

Concentrațiile plasmatice de amoxicilină și de acid clavulanic obținute în cazul administrării asocierii 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 de aproximativ 0,3-0,4 l/kg pentru amoxicilină și de aproximativ 0,2 l/kg pentru acidul clavulanic.

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

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

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

Metabolizare

Amoxicilina este parțial excretată în urină sub formă de acid peniciloic inactiv, în cantități echivalente cu până la 10–25% din doza inițială. Acidul clavulanic este metabolizat în proporție mare la om și este eliminat pe cale urinară și în materiile fecale, precum și ca 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 de aproximativ o oră și un clearance mediu total de aproximativ 25 l/oră la subiecții sănătoși. Aproximativ 60 până la 70% din doza de amoxicilină și aproximativ 40 până la 65% din doza de acid clavulanic sunt excrete sub formă nemodificată 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 de 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 amoxicilinei, dar nu și pe cea a acidului clavulanic (vezi pct. 4.5).

Vârsta

Timpul de înjumătățire plasmatică al amoxicilinei este similar pentru copiii cu vârsta între 3 luni și 2 ani, copii mai mari, adolescenți și adulți. Pentru copiii foarte mici (inclusiv noi-născuții prematuri) în prima săptămână de viață, intervalul între administrarea dozelor nu trebuie să depășească două prize zilnice, din cauza imaturității căii renale de eliminare. Deoarece pacienții vârstnici sunt mai susceptibili 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 asupra farmacocineticii 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, în caz de insuficiență renală, alegerea schemei terapeutice trebuie să prevină acumularea de amoxicilină, menținând în același timp concentrații plasmatice 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 la om, pe baza studiilor de siguranță farmacologică, de genotoxicitate și de toxicitate asupra funcției de reproducere.

Studiile de toxicitate cu administrare de doze repetate efectuate la câine cu amoxicilină/acid clavulanic au evidențiat iritație gastrică și vărsături, precum 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

Aspartam (E951)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Hipromeloză
Dioxid de siliciu anhidru
Acid succinic
Gumă Xanthan
Aromă de sirop de zahăr brun (incluzând maltodextrină)
Aromă de portocale 1 (incluzând maltodextrină și alcool benzilic)
Aromă de portocale 2 (incluzând maltodextrină)
Aromă de zmeură (incluzând maltodextrină)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere uscată: 2 ani
Suspensie reconstituită: 7 zile
Suspensia reconstituită trebuie păstrată la 2°C – 8°C (dar nu congelată), până la maxim 7 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 peste 25°C.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi punctul 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă transparentă conținând pulbere pentru 35, 70 sau 140 ml suspensie orală reconstituită, 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 sau o seringă dozatoare.

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 flaconul și a se agita bine.

<u>Dimensiunea ambalajului</u> <u>(ml)</u>	<u>Volumul de apă care trebuie adăugat la reconstituire</u> <u>(ml)</u>
35	31
70	62
140	124

Ca alternativă, a se umple flaconul cu apă până aproape de linia de pe eticheta flaconului sau de pe flacon. A se reatașa capacul flaconului, a se răsturna și a se agita bine, apoi a se umple cu apă exact până la linie. A se reatașa capacul flaconului, a se răsturna și a se agita puternic.

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 Trading Services Limited
12 Riverwalk, Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11562/2019/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024