

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enhancin 875 mg/125 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține 875 mg amoxicilină (sub formă de amoxicilină trihidrat) și 125 mg acid clavulanic (sub formă de clavulanat de potasiu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Enhancin se prezintă sub formă de comprimate filmate în formă de capsulă, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu „RX509” pe o față și prevăzute cu o linie mediană pe cealaltă față.

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Enhancin este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți și copii (vezi punctele 4.2, 4.4 și 5.1):

- Sinuză bacteriană acută (diagnosticată corespunzător)
- Otită medie acută
- Exacerbări acute ale bronșitei cronice (diagnosticate corespunzător)
- Pneumonie dobândită în comunitate
- Cistită
- Pielonefrită
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, mai ales celulită, mușcături 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 pentru fiecare componentă.

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

- Microorganismele patogene suspectate și sensibilitatea probabilă a acestora la medicamentele antibacteriene (vezi punctul 4.4)
- Severitatea și localizarea infecției
- Vârsta, greutatea și funcția renală a pacientului, așa cum se arată mai jos.

Administrarea 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 și acid clavulanic) trebuie avută în vedere, după cum este necesar (vezi punctele 4.4 și 5.1).

Pentru adulți și copii cu greutatea ≥ 40 kg, Enhancin sub această formă farmaceutică eliberează o doză zilnică totală de 1750 mg amoxicilină/250 mg acid clavulanic prin administrarea de două ori pe zi și o doză zilnică totală de 2625 mg amoxicilină/375 mg acid clavulanic prin administrarea de trei ori pe zi, atunci când se utilizează conform recomandărilor de mai jos. Pentru copii cu greutatea < 40 kg, această formă farmaceutică de Enhancin eliberează o doză zilnică maximă de 1000 - 2800 mg amoxicilină/143 - 400 mg acid clavulanic, când se administrează conform recomandărilor de mai jos. Dacă 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 unor doze zilnice mari de acid clavulanic, fără ca acest lucru să fie necesar (vezi punctele 4.4 și 5.1).

Durata tratamentului trebuie stabilită în funcție de răspunsul pacientului. Unele infecții (de exemplu osteomielită) necesită perioade mai mari de tratament. Tratamentul nu trebuie prelungit peste 14 zile fără evaluare medicală (vezi punctul 4.4 cu privire la tratamentul prelungit).

Adulți și copii cu greutatea ≥ 40 kg

Doze recomandate:

- doză standard: (pentru toate indicațiile) 875 mg/125 mg de două ori pe zi;
- doză mai mare - (în special pentru infecții cum sunt otită medie, sinuzită, infecții ale tractului respirator inferior și infecții ale tractului urinar): 875 mg/125 mg de trei ori pe zi.

Copii cu greutatea < 40 kg

Copiilor li se poate administra asocierea amoxicilină + acid clavulanic sub formă de comprimate, suspensii sau plicuri.

Doze recomandate:

- doză de 25 mg/3,6 mg/kg și zi până la 45 mg/6,4 mg/kg și zi, aceasta fiind administrată în două prize;
- doză de cel mult 70 mg/10 mg/kg și zi, administrată în două prize; această doză poate fi luată în considerare în anumite infecții (cum sunt otită medie, sinuzită și infecții ale căilor respiratorii inferioare).

Deoarece comprimatele nu pot fi divizate, copiii cu greutate mai mică de 25 kg nu trebuie tratați cu Enhancin 875 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 875 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)	21,9	25,0	29,2	35,0	12,5-22,5 (până la 35)
Acid clavulanic [mg/kg greutate corporală] pe doză unică (1 comprimat filmat)	3,1	3,6	4,2	5,0	1,8-3,2 (până la 5)

Copiii cu greutate mai mică de 25 kg trebuie să fie tratați, de preferință, cu amoxicilină/acid clavulanic suspensie sau picături pentru administrare la copii și adolescenți.

Nu sunt disponibile date clinice pentru formele farmaceutice de Enhancin cu raport între concentrațiile substanțelor active de 7:1 în ceea ce privește administrarea de doze mai mari de 45 mg/6,4 mg pe kg și zi la copii cu vârsta sub 2 ani.

Nu există date clinice pentru formele farmaceutice de amoxicilină + acid clavulanic cu raport între concentrațiile substanțelor active de 7:1 la pacienții cu vârsta sub 2 ani. Ca urmare, nu se poate face nicio recomandare privind dozele la această grupă de pacienți.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

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

La pacienții cu un clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min, nu se recomandă administrarea formelor farmaceutice de Enhancin cu un raport între concentrațiile de amoxicilină: acid clavulanic de 7:1, deoarece nu sunt disponibile recomandări privind ajustările dozei.

Insuficiență hepatică

Stabilirea dozelor se va efectua cu prudență și se va monitoriza periodic funcția hepatică (vezi punctele 4.3 și 4.4).

Mod de administrare

Enhancin este indicat pentru administrare orală.

A se administra la începutul unei mese pentru a reduce la minim posibila intoleranță gastro-intestinală și pentru a optimiza absorbția de amoxicilină/acid clavulanic.

Tratamentul poate fi început pe cale parenterală, conform RCP-ului corespunzător formei farmaceutice cu administrare i.v. și continuat cu o formă farmaceutică cu administrare orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre peniciline sau la oricare dintre excipienții

enumerați la punctul 6.1.

Antecedente de reacție de hipersensibilitate imediată severă (de exemplu anafilaxie) la un alt antibiotic beta-lactamic (de exemplu o cefalosporină, carbapenem sau monobactam).

Antecedente de icter/insuficiență hepatică determinate de administrarea asocierii amoxicilină/acid clavulanic (vezi punctul 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

La pacienții tratați cu penicilină au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (incluzând reacții anafilactoide și reacții adverse cutanate severe). Reacțiile de hipersensibilitate pot evolua și spre sindromul Kounis, o reacție alergică gravă care poate duce la infarct miocardic (vezi pct. 4.8). Este mai probabil ca aceste reacții să apară la persoanele cu antecedente de hipersensibilitate la penicilină și la persoanele cu teren atopic. Dacă apare o reacție alergică, tratamentul cu 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 administrarea asocierii amoxicilină/acid clavulanic la administrarea de amoxicilină, conform ghidurilor oficiale.

Sindromul de enterocolită indusă de medicamente (SEIM) a fost raportat în principal la copiii cărora li se administrează amoxicilină/clavulanat (vezi pct. 4.8). SEIM este o reacție alergică cu simptomul principal reprezentat de vărsături prelungite (1-4 ore după administrarea medicamentului) în absența simptomelor alergice cutanate sau respiratorii. Alte simptome pot include dureri abdominale, diaree, hipotensiune arterială sau leucocitoză cu neutrofilie. Au existat cazuri grave, inclusiv progresia spre șoc.

Această formă farmaceutică a Enhancin nu este indicată atunci când există un risc mare ca microorganismele patogene suspectate să prezinte rezistență la antibiotice beta-lactamice, rezistență care nu este mediată de beta-lactamazele sensibile la inhibarea de către acidul clavulanic. Această formă farmaceutică nu trebuie administrată 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 punctul 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 crește posibilitatea apariției 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 punctul 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 punctele 4.2, 4.3 și 4.8).

Reacțiile adverse hepatice au fost raportate mai ales la bărbați și pacienți vârstnici și se pot asocia cu tratamentul prelungit. Aceste reacții adverse au fost raportate foarte rar la copii. 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. Aceste reacții adverse 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 preexistente grave sau la pacienții tratați concomitent cu medicamente cunoscute ca având potențial de reacții adverse hepatice (vezi punctul 4.8).

Colita asociată cu administrarea de antibiotice a fost raportată aproape în cazul tuturor medicamentelor antibacteriene, incluzând amoxicilina, iar severitatea acesteia poate varia de la ușoară până la potențial letală (vezi punctul 4.8). Ca urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea oricărui antibiotic. Dacă apare colita asociată cu administrarea de antibiotice, tratamentul cu Enhancin trebuie imediat întrerupt, trebuie apelat la medic și început un tratament corespunzător. Medicamentele antiperistaltice sunt contraindicate în această situație.

Pe durata tratamentului prelungit este recomandată evaluarea periodică a funcțiilor organelor și sistemelor, inclusiv funcțiile renală, hepatică și hematopoietică.

La pacienții tratați cu amoxicilină/acid clavulanic a fost rareori raportată prelungirea timpului de protrombină. Este necesară monitorizarea corespunzătoare, în cazul în care se administrează concomitent anticoagulante.

Ajustarea dozelor de anticoagulante cu administrare orală poate fi necesară pentru menținerea gradului dorit de anticoagulare (vezi punctele 4.5 și 4.8).

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

La pacienții cu debit urinar scăzut s-a observat foarte rar cristalurie (inclusiv leziune renală acută), mai ales în cazul tratamentului parenteral. În cazul administrării unor doze mari de amoxicilină, este recomandabil să se mențină un aport corespunzător de lichide și un debit urinar adecvat, pentru a scădea posibilitatea apariției cristaluriei. La pacienții cu catetere vezicale, trebuie verificată regulat permeabilitatea acestora (vezi punctele 4.8 și 4.9).

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

Prezența acidului clavulanic din compoziția Enhancin poate determina o legare nespecifică a IgG și albuminei de membranele hematiilor, ducând la rezultate fals pozitive ale testului Coombs.

Au fost raportate rezultate pozitive la utilizarea testului Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA la pacienți cărora li s-a administrat asocierea amoxicilină/acid clavulanic, infecția cu *Aspergillus* fiind ulterior infirmată. Au fost raportate reacții încrucișate între polizaharidele non-*Aspergillus* și polifuranozide în cazul utilizării testului Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. De aceea, la pacienții cărora li se administrează asocierea amoxicilină/acid clavulanic, rezultatele pozitive ale testului trebuie interpretate cu precauție și confirmate prin alte metode de diagnostic.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante cu administrare orală

Anticoagulantele cu administrare orală și antibioticele din clasa penicilinelor au fost utilizate concomitent pe scară largă în practică, fără a se raporta interacțiuni. Cu toate acestea, în literatură există cazuri de creștere a raportului internațional normalizat (*International Normalised Ratio, INR*) la pacienții tratați cu acenocumarol sau warfarină la care s-a administrat concomitent amoxicilină. Dacă este necesară administrarea concomitentă, în cazul adăugării la schema terapeutică a amoxicilinei sau în cazul în care se oprește administrarea concomitentă de amoxicilină se va monitoriza cu atenție timpul de protrombină sau INR-ul. În plus, pot fi necesare ajustări ale dozelor anticoagulantelor cu administrare orală (vezi punctele 4.4 și 4.8).

Metotrexat

Penicilinele pot scădea excreția metotrexatului, provocând o potențială creștere a toxicității induse de acesta.

Probenecid

Utilizarea concomitentă de probenecid nu este recomandată. Probenecidul scade secreția tubulară renală a amoxicilinei. Utilizarea concomitentă de probenecid poate duce la concentrații plasmatice crescute și prelungite de amoxicilină, nemodificând însă concentrațiile plasmatice 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 nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi punctul 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 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 necrotizantă la nou-născuți. Utilizarea asocierii amoxicilină/acid clavulanic trebuie evitată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este considerată esențială de către medic.

Alăptarea

Ambele substanțe se excretă în lapte (nu se cunoaște efectul acidului clavulanic asupra sugarului alăptat la sân). În consecință, este posibilă apariția, la sugarii alăptați la sân, a diareei și infecțiilor fungice la nivelul mucoaselor, astfel încât alăptarea ar putea fi întreruptă.

Asocierea amoxicilină/acid clavulanic poate fi 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 punctul 4.8).

4.8 Reacții adverse

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

În continuare sunt enumerate RAM provenite din studiile clinice și din supravegherea după punerea pe piață a amoxicilină/acid clavulanic, 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 muco-cutanată	Frecvente
Proliferare excesivă a microorganismelor rezistente	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări hematologice și limfatic</u>	
Leucopenie reversibilă (incluzând 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 imunitar¹⁰</u>	
Angioedem	Cu frecvență necunoscută
Anafilaxie	Cu frecvență necunoscută
Sindrom de tip boala serului	Cu frecvență necunoscută
Vasculită de hipersensibilitate	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	
Amețeli	Mai puțin frecvente
Cefalee	Mai puțin frecvente
Hiperactivitate reversibilă	Cu frecvență necunoscută
Convulsii ²	Cu frecvență necunoscută
Meningită aseptică	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări cardiace</u>	
Sindrom Kounis	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>	
Diaree	Foarte frecvente
Greață ³	Frecvente
Vărsături	Frecvente
Indigestie	Mai puțin frecvente
Colită asociată cu administrarea de antibiotice ⁴	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 ASAT și/sau ALAT ⁵	Mai puțin frecvente
Hepatită ⁶	Cu frecvență necunoscută
Icter colestatic ⁶	Cu frecvență necunoscută
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat⁷</u>	
Erupții cutanate	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 exfoliativă buloasă	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
Boală IgA liniară	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>	
Nefrită interstițială	Cu frecvență necunoscută
Cristalurie (inclusiv leziune renală acută) ⁸	Cu frecvență necunoscută
¹ Vezi punctul 4.4 ² Vezi punctul. 4.4 ³ Greața se asociază mai frecvent cu administrarea orală de doze mari. Dacă reacțiile gastro-intestinale sunt evidente, ele pot fi ameliorate prin administrarea de Enhancin la începutul mesei. ⁴ Incluzând colită pseudomembranoasă și colită hemoragică (vezi punctul 4.4) ⁵ O creștere moderată a valorilor serice ale ASAT și/sau ALAT s-a observat la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu antibiotice din clasa beta-lactamice, dar semnificația acestor rezultate nu este cunoscută. ⁶ Aceste reacții au fost observate și în cazul administrării altor peniciline și cefalosporine (vezi punctul 4.4). ⁷ Tratamentul trebuie întrerupt dacă apar reacții de dermatită de hipersensibilitate (vezi punctul 4.4). ⁸ Vezi punctul 4.9 ⁹ Vezi punctul 4.3 ¹⁰ Vezi punctul 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
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome și semne de supradozaj

Pot să apară simptome gastro-intestinale și dezechilibre hidro-electrolitice. În cazul administrării amoxicilinei a fost observată apariția cristaluriei, în unele cazuri ducând la insuficiență renală (vezi punctul 4.4).

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

S-a raportat faptul că amoxicilina precipită în cateterele vezicale, mai ales după administrarea de doze mari pe cale intravenoasă. Trebuie verificată periodic permeabilitatea cateterelor (vezi punctul 4.4).

Tratamentul intoxicației

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

Asocierea amoxicilină/acid clavulanic se poate îndepărta din circulația sanguină prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: asocieri de peniciline, incluzând inhibitori ai beta-lactamazei, 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, urmată de obicei de liză și moarte celulară.

Amoxicilina poate fi degradată de beta-lactamaze produse de bacteriile rezistente și, de aceea, spectrul activității amoxicilinei administrată în monoterapie nu include microorganisme care produc aceste enzime.

Acidul clavulanic este un antibiotic beta-lactamic înrudit structural cu penicilinele. Inactivează unele enzime beta-lactamaze, prevenind astfel inactivarea amoxicilinei. Acidul clavulanic administrat în monoterapie nu exercită un efect antibacterian util din punct de vedere clinic.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Cel mai important factor determinant al eficacității 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 asocierea amoxicilină/acid clavulanic:

- Inactivarea amoxicilinei de către beta-lactamazele bacteriene, care nu sunt inhibitate de către acidul clavulanic, inclusiv cele aparținând claselor B, C și 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 asocierea amoxicilină/acid clavulanic sunt cele stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Microbiene (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, versiunea 13.0)*).

Microorganism	Valorile critice de sensibilitate (μg/ml)	
	Sensibil	Rezistent
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,001 ¹	> 2 ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 1 ¹	> 1 ¹
<i>Staphylococcus spp.</i>	Nota ^{3a,3b,4}	Nota ^{3a,3b,4}

<i>Enterococcus spp.</i> ¹	≤ 4 ^{1,5}	> 8 ^{1,5}
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ^{2b,8}	Nota ^{2b}	Nota ^{2b}
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	≤ 0,5 ¹	> 1 ¹
Enterobacter în ITU necomplicate	≤ 32 ¹	> 32
Anaerobi Gram-negativ	≤ 4 ¹	> 8 ¹
Anaerobi Gram-pozitiv (cu excepția <i>Clostridoides difficile</i>)	≤ 4 ¹	> 8 ¹
Valori critice care nu sunt legate de specie ¹	≤ 2 ¹	> 8 ¹
Streptococi din grupul Viridans ⁸	Nota ⁹	Nota ⁹
<i>Pasteurella spp.</i>	≤ 1 ¹	> 1 ¹
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	≤ 0,001 ¹	> 8 ¹

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

2a Valorile punctelor critice din tabel se bazează pe valorile critice ale benzilpenicilinei. Sensibilitatea este dedusă din sensibilitatea la benzilpenicilină.

2b Sensibilitatea grupelor de streptococi A, B, C și G la peniciline este dedusă din sensibilitatea la benzilpenicilină (alte indicații decât meningita), cu excepția fenoximetilpenicilinei și izoxazolilpenicilinelor pentru streptococul grupului B, pentru care terapia cu oricare dintre acești agenți este considerată inadecvată.

3a Majoritatea stafilococilor sunt producători de penicilinază, iar unii sunt rezistenți la meticilină. Oricare dintre aceste mecanisme le face rezistente la benzilpenicilină, fenoximetilpenicilină, ampicilină, amoxicilină, piperacilină și ticarcilină. Stafilococii care din teste rezultă a fi sensibili la benzilpenicilină și cefoxitină pot fi raportați ca fiind sensibili la toate penicilinele. Stafilococii care din teste rezultă a fi rezistenți la benzilpenicilină, dar sensibili la cefoxitină sunt sensibili la combinații de inhibitori de beta-lactamaze, izoxazolilpeniciline (oxacilină, cloxacilină, dicloxacilină și flucloxacilină) și nafcilină. Pentru agenții administrați pe cale orală, trebuie avută grijă pentru a obține o expunere suficientă la locul infecției. Stafilococii care din teste rezultă a fi rezistenți la cefoxitină sunt rezistenți la toate penicilinele.

3b Majoritatea stafilococilor coagulazo-negativi sunt producători de penicilinază, iar unii sunt rezistenți la meticilină. Oricare dintre aceste mecanisme le face rezistente la benzilpenicilină, fenoximetilpenicilină, ampicilină, amoxicilină, piperacilină și ticarcilină. Nicio metodă disponibilă în prezent nu poate detecta în mod fiabil producția de penicilinază în stafilococii coagulazo-negativi, dar rezistența la meticilină poate fi detectată cu cefoxitină, așa cum este descris.

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

4 La *E. faecalis*, sensibilitatea la ampicilină, amoxicilină și piperacilină (cu și fără inhibitor de beta-lactamază) este fenotipul așteptat, în timp ce la *E. faecium*, rezistența este frecventă. Izolatele rezistente la ampicilină pot fi raportate rezistente la ampicilină, amoxicilină și piperacilină (cu sau fără inhibitor). Pentru *E. faecalis* care din teste rezultă a fi rezistenți la ampicilină cu difuzie pe disc, trebuie confirmat cu un test CMI (concentrație minimă inhibitory).

6 Testul de screening cu oxacilină 1 μg sau un test CMI de benzilpenicilină se utilizează pentru a exclude mecanismele de rezistență la betalactamice. Când screening-ul este negativ (zona de inhibare a oxacilinei ≥20 mm sau CMI a benzilpenicilinei ≤0,06 mg/L), toți agenții beta-lactamici pentru care sunt disponibile valori critice clinice pot fi raportați sensibili fără teste suplimentare.

7 Valorile critice ale aminopenicilinei la enterococi se bazează pe administrarea intravenoasă. Administrarea orală este relevantă numai pentru infecțiile tractului urinar.

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

9 Benzilpenicilina (CMI sau difuzie pe disc) poate fi utilizată pentru screeningul rezistenței la beta-lactamice la streptococii grupului viridans. Izolatele clasificate drept negative la screening pot fi raportate sensibile la agenți beta-lactamici pentru care sunt enumerate valorile critice clinice. Izolatele clasificate ca fiind pozitive la screening trebuie testate pentru sensibilitate la agenți individuali. Pentru izolatele negative de screening pentru benzilpenicilină (CMI $\leq 0,25$ mg/L), sensibilitatea poate fi dedusă din benzilpenicilină sau ampicilină. Pentru izolatele pozitive de screening pentru benzilpenicilină (CMI $> 0,25$ mg/L), sensibilitatea este dedusă din ampicilină.

Prevalența rezistenței poate varia pentru speciile selectate în funcție de zona geografică și de timp, fiind de dorit obținerea de informații locale referitoare la rezistență, mai ales în cazul tratării infecțiilor severe. Dacă este necesar, 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 sensibile în mod obișnuit</u>
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (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 aerobe Gram-negativ</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 reprezenta o problemă</u>
<u>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</u> <i>Enterococcus faecium</i> [§]
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Microorganisme cu rezistență naturală</u>
<u>Microorganisme aerobe Gram-negativ</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i>

Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Alte microorganisme

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumonia

§ Sensibilitate intermediară naturală în absența mecanismelor de rezistență dobândită.

£ Toți stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți la asocierea amoxicilină/acid clavulanic

¹ Această formă farmaceutică care conține asocierea amoxicilină/acid clavulanic poate să nu fie adecvată pentru tratamentul infecțiilor cu *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină (vezi punctele 4.2 și 4.4).

² În unele țări ale UE au fost raportate tulpini cu sensibilitate scăzută, cu o frecvență de peste 10%.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Amoxicilina și acidul clavulanic se disociază complet în soluție apoasă, la pH fiziologic. Ambele componente sunt absorbite rapid și în proporție mare în cazul administrării pe cale orală. După administrarea 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.

Mai jos sunt prezentate rezultatele de farmacocinetică dintr-un studiu, în cadrul căruia asocierea amoxicilină/acidul clavulanic (comprimate 875 mg/125 mg administrate de două ori pe zi) s-a administrat în condiții de repaus alimentar la grupuri de voluntari sănătoși.

Valorile medii (\pm DS) ale parametrilor farmacocinetici					
Substanța(e) administrată(e)	Doză (mg)	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} [*] (oră)	ASC _(0-24 ore) (μ g.oră/ml)	$T_{1/2}$ (oră)
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					
* Valoarea mediană (interval)					

Concentrațiile plasmatiche 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 în monoterapie a unor doze echivalente de amoxicilină sau 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 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, țesut cutanat, țesut adipos, țesuturi musculare, lichid sinovial și peritoneal, bilă și puroi. Amoxicilina nu se distribuie adecvat în lichidul cefalorahidian.

Din studiile efectuate la animale, nu există dovezi privind o retenție tisulară semnificativă de substanțe derivate din medicament, în cazul fiecărei componente. Amoxicilina, similar majorității penicilinelor, poate fi detectată în laptele uman. De asemenea, pot fi detectate urme de acid clavulanic în laptele uman.

S-a demonstrat că atât amoxicilina cât și acidul clavulanic trec bariera placentară (vezi punctul 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 în urină și materii fecale precum și în aerul expirat sub formă de dioxid de carbon.

Eliminare

Calea principală 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 cantitatea de amoxicilină și aproximativ 40 - 65% din cantitatea de acid clavulanic se excretă sub formă nemodificată în urină în timpul primelor 6 ore după administrarea unui singur comprimat de Enhancin 250 mg/125 mg sau Enhancin 500 mg/125 mg. Diverse studii au evidențiat faptul 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 de amoxicilină, dar nu și pe cea de acid clavulanic (vezi punctul 4.5).

Vârstă

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amoxicilinei este similar la copii cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 2 ani, copii mai mari și adulți. La copiii foarte mici (inclusiv nou-născuții prematuri), în prima săptămână de viață intervalul dintre administrări trebuie calculat astfel încât să nu se depășească două administrări zilnice, din cauza imaturității căii renale de eliminare.

Întrucât este mai probabil ca pacienții vârstnici să prezinte o 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 asupra farmacocineticii amoxicilinei sau acidului clavulanic.

Insuficiență renală

Clearance-ul total seric al asocierii amoxicilină/acid clavulanic scade proporțional cu reducerea 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 cazul insuficienței renale, schema terapeutică trebuie stabilită astfel încât să se prevină acumularea nedorită de amoxicilină, menținându-se în același timp concentrațiile plasmatiche adecvate de acid clavulanic (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice 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 la care s-a administrat asocierea amoxicilină/acid clavulanic au evidențiat iritație gastrică, vărsături și modificare a culorii limbii.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu Enhancin sau cu componentele acesteia.

6. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină

Amidon glicolat de sodiu (de tip A)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Povidonă (K 30)

Eudragit E100 (copolimer metacrilat butilat bazic)

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400

Talc

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 a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PVdC/Al introdus în pungă (film din poliester/folie de aluminiu/film din poliester/polietilenă) conținând un plic de 1 g care conține un filtru molecular.

A nu se consuma plicul desicant aflat în interiorul ambalajului.

Ambalaje cu 8, 10, 12, 14, 16, 20, 21, 24, 28, 30, 60, 100 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12777/2019/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: – Ianuarie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023