

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

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.

Excipienți cu efect cunoscut:

Conține aspartam 2,5 mg (E951) per ml.

Conține maltodextrină (glucoză).

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 acută bacteriană (diagnosticată corespunzător);
- otită acută medie;
- exacerbările acute ale bronșitei cronice (diagnosticate corespunzător);
- pneumonie dobândită în comunitate;
- cistită;
- pielonefrită;
- infecții cutanate și ale ţesuturilor 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.

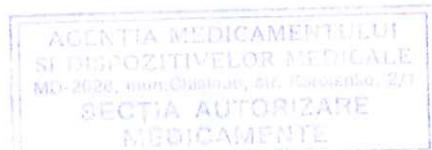
4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele sunt exprimate raportat la conținutul de amoxicilină/acid clavulanic, cu excepția cazului în care dozele sunt declarate 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;
- vârstă, greutatea și funcția renală a pacientului, așa cum este arătat mai jos.



Utilizarea formelor de prezentare alternative de Augmentin (de exemplu a acelora care eliberează doze mai mari de amoxicilină și/sau conțin amoxicilină/acid clavulanic în alt raport) 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:

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

Copiii și adolescenții pot fi tratați cu Augmentin sub formă de comprimate, suspensie sau plicuri adecvate pentru utilizare la copii. Copiii cu vîrstă 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.

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 vîrstă sub 2 ani.

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

Vârstnici

Nu este considerată necesară ajustarea dozelor.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei (Cr_{Cl}) 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 absorția 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 enumerate 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).

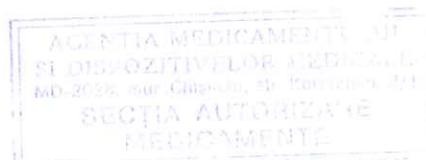
La pacienții tratați cu penicilină au fost raportate reacții de hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactoide și reacții adverse cutanate severe) grave și ocazional letale. Este mai probabil ca aceste reacții să apară la persoanele cu antecedente de hipersensibilitate la penicilină și la persoanele 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 determinată de un microorganism/microorganisme sensibil/sensibile la amoxicilină, atunci trebuie luată în considerare trecerea de la 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 mediata 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 antibioticile 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 prescriu concomitent anticoagulante. Ajustarea dozei de anticoagulante orale poate fi necesară pentru menținerea valorilor dorite ale anticoagulației (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. 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. 4.9).

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

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 BIS 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.

Acetă 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 penicilinelor 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 anticoagulant oral (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Metotrexat

Penicilinile pot scăda rata de eliminare a metotrexatului, determinând o creștere potențială a toxicității acestuia.

Probenecid

Utilizarea concomitentă de probenecid nu este recomandată. Probenecidul scade secreția tubulară renală a amoxicilinelor. 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 plasmatic ale metabolitului activ, acid micofenolic (AMF), după inițierea tratamentului cu amoxicilină plus acid clavulanic, administrat pe cale orală. Este posibil ca modificarea concentrației plasmatic încăaintea 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 încăainte 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

Ambrele 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 evaluarea raportului risc-beneficiu de către medicul curant.

4.7 Efecte asupra capacitatei de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacitatei 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 utilizati 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)

<i>Infecții și infestări</i>	
Candidoză mucocutanată	Frecvente
Proliferare excesivă a microorganismelor rezistente	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Leucopenie reversibilă (inclusiv neutropenie)	Rare
Trombocitopenie	Rare
Agranulocitoză reversibilă	Cu frecvență necunoscută
Anemie hemolitică	Cu frecvență necunoscută
Prelungire a timpului de săngerare și a timpului de protrombină ¹	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului imunitar¹⁰</i>	
Angioedem	Cu frecvență necunoscută
Anafilaxie	Cu frecvență necunoscută
Sindrom asemănător bolii serului	Cu frecvență necunoscută
Vasculită de hipersensibilitate	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Amețeli	Mai puțin frecvente
Cefalee	Mai puțin frecvente
Hiperactivitate reversibilă	Cu frecvență necunoscută
Convulsii ²	Cu frecvență necunoscută

Meningită aseptică	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Diaree	Frecvente
Greață ³	Frecvente
Vărsături	Frecvente
Indigestie	Mai puțin frecvente
Colită asociată cu antibioticele ⁴	Cu frecvență necunoscută
Melanoglosie	Cu frecvență necunoscută
Modificări de culoare ale dinților ¹¹	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Creșteri ale valorilor serice ale AST și/sau ALT ⁵	Mai puțin frecvente
Hepatită ⁶	Cu frecvență necunoscută
Icter colestatic ⁶	Cu frecvență necunoscută
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> ⁷	
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) ⁹	Cu frecvență necunoscută
Reacție la medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemiche (RMESS)	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Nefrită intersticijală	Cu frecvență necunoscută
Cristalurie ⁸	Cu frecvență necunoscută

¹ A se vedea pct. 4.4

² A se vedea pct. 4.4

³ 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.

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 antibioticice din clasa beta-lactamă, dar semnificația acestor rezultate nu este cunoscută.

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

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

⁸ A se vedea pct. 4.9

⁹ A se vedea pct. 4.4

¹⁰ A se vedea pct. 4.3 și 4.4

¹¹ 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 spălatul pe dinți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul

sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md

4.9 Supradozaj

Sимптомы и симптомы отравления

Sимптомы гастро-интестинальные и дезэлектролитные могут проявляться. Была отмечена кристаллизация амоксициллина, в некоторых случаях при наличии почечной недостаточности (см. п. 4.4).

Появляются судороги у пациентов с почечной недостаточностью или у тех, кто получает высокие дозы. Был отмечен факт кристаллизации антибиотика в мочевом пузыре, если ввести слишком много. Необходимо проверить проницаемость катетера (см. п. 4.4).

Tratamentul intoxicației

Sимптомы гастро-интестинальные могут быть лечены симптоматически, поддерживая водно-электролитный баланс. Ассоциация амоксициллина/ацид клавуланик может быть удалена из кровяного русла при гемодиализе.

5. ПРОПРИЕТАТИ FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Група фармакотерапевтическа: Комбинация от пенициллини, включително инхибитори на бета-лактамази; код ATC: J01CR02

Mecanism de acțiune

Амоксициллина е пенициллина от полусинтетична (антибиотик бета-лактам) категория, която инхибира една или повече ензими (най-често протеините за свързване на пенициллина, PLP) в процеса на биосинтеза на пептидогликанния бактериален перегородка, която е основна структурна компонента на перегородката на бактериите. Инхибицията на синтеза на пептидогликанния бактериален перегородка води до ослабяване на структурата на перегородката на бактериите, което води до смъртта им.

Амоксициллина може да бъде разградена от бета-лактамазите, произвеждани от бактерии, които са резистентни и към пенициллини. Спектърът на действие на амоксициллина в монотерапия не включва микроби, които произвеждат тези ензими.

Ацидът клавуланик е бета-лактам, който не съдържа пенициллиновата група, но инхибира бета-лактамазите, предпазвайки амоксициллината от инактивация. Ацидът клавуланик е единственият, който извършва този ефект антибактериално.

Legătura farmacocinetică/farmacodinamie

Самият фактор, който определя ефективността на амоксициллина, е времето, в което концентрацията в плазма е по-висока от концентрацията минимална инхибираща [T>CMI].

Mecanisme de rezistență

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

- Inaktivarea amoxicillinei de către enzimele beta lactamaze ale bacteriilor care nu sunt inhibate de către acidul clavulanic, inclusiv cele de clasă B, C sau D.
- Modificări la nivelul PLP, care scad afinitatea antibioticului față de țintă.

Impermeabilitatea перегородката на бактериите или механизмът на ефлукс може да определят или допринасят към резистентността на бактериите към Gram-negativи.

Valori critice

Критичните концентрации на CMI за амоксицилину/ацид клавуланик са тези на Европейския комитет.

privind Testarea Sensibilității Antimicrobiene (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST)

Microorganism	Valori critice de sensibilitate ($\mu\text{g/ml}$)		
	Sensibil	Intermediar ²	Rezistent
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Stafilococi coagulazo-negativ ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	$\leq 0,5$	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Anaerobi Gram-negativ ¹	≤ 4	8	> 8
Anaerobi Gram-pozitiv ¹	≤ 4	8	> 8
Valori critice neraportate la specie ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Valorile raportate sunt pentru concentrațiile plasmatiche de amoxicilină. Pentru testarea sensibilității, concentrația plasmatică 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 în mod obișnuit sensibile

Microorganisme Gram-pozitiv aerobe

Enterococcus faecalis

Gardnella vaginalis

Staphylococcus aureus (sensibil la meticilină)

Stafilococi coagulazo-negativ (sensibil la meticilină) £

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes și alți streptococi beta-hemolitici

Grupul *Streptococcus viridans*

Microorganisme Gram-negativ aerobe

Capnocytophaga spp.

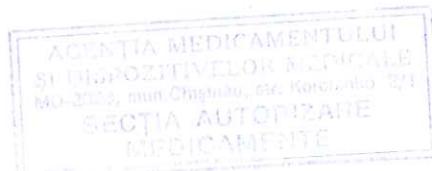
Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Microorganisme anaerobe



Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Specii pentru care rezistență dobândită poate fi o problemă

Microorganisme Gram-pozitiv aerobe
Enterococcus faecium §

Microorganisme Gram-negativ aerobe
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Microorganisme rezistente în mod natural

Microorganisme Gram-negativ aerobe
Acinetobacter sp.
Citrobacter freundii
Enterobacter sp.
Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Alte microorganisme

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Sensibilitate intermedie naturală, în absența dobândirii mecanismelor de rezistență.
£ Toți stafilococii meticilino-rezistenți sunt rezistenți la amoxicilină/acid clavulanic.

¹ Infecția cu *Streptococcus pneumoniae* 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% tulpi cu sensibilitate scăzută.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

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

Valorile medii ($\pm DS$) ale parametrilor farmacocinetici

Medicament administrat	Doză (mg)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (ore)	ASC _(0-24ore) ((µg.oră/ml)	T 1/2 (ore)
Amoxicilină					
AMX/ AC 875 mg/125 mg	875	11,64 ±2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ±12,31	1,19 ±0,21
Acid clavulanic					
AMX/ AC 875 mg/125 mg	125	2,18 ±0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ±3,04	0,96 ±0,12
AMX – amoxicilină, AC – acid clavulanic					
* Mediana (gama)					

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 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 amoxicilinelor 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 placentală (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 extensiv 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 înjumătărire 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 excretate 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 amoxicilinelor, dar nu și pe cea a acidului clavulanic (vezi pct. 4.5).

Vârstă

Timpul de înjumătărire plasmatică al amoxicilinelor este similar pentru copii cu vârstă 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 amoxicilinelor, 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 amoxicilinelor, 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 repetitive 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 Augmentin sau cu componentele sale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipientilor

Aspartam (E 951)

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)

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 reconstituibilă: 7 zile

Suspensia reconstituibilă 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 se păstra la temperaturi sub 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 70 ml suspensie orală reconstituată, cu capac din aluminiu, prevăzut cu sigiliu lăcuit intern și cu o folie protectoare din poliolefīnă. Acestea pot fi furnizate cu o linguriță dozatoare din plastic.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se verifică dacă sigiliul capacului este intact înainte de utilizare.

A se agita flaconul pentru afânarea pulberii.

A se adăuga apă (conform recomandării de mai jos). A se reatașă capacul flaconului, a se răsturna și a se agita bine.

Concentrație	Volumul de apă care trebuie adăugat la reconstituire (ml)	Volumul final al suspensiei orale reconstituite (ml)
400 mg/57 mg/5 ml	62	70

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

Laboratoire GlaxoSmithKline,
23 rue François Jacob,
92500 Rueil-Malmaison, Franța.

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

26432

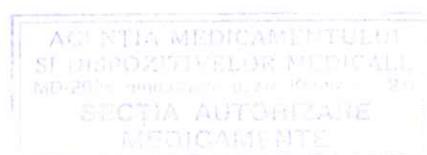
9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU REAUTORIZĂRI

11.08.2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>



Suplimentar, despre apariția reacțiilor adverse după administrarea medicamentului, Vă rugăm să raportați la adresa de e-mail: oax70065@gsk.com.

Reclamațiile cu privire la calitatea medicamentelor se primesc la adresa de e-mail reclamatie@tetis.md sau la numărul de telefon +373 22 40 64 08.