

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma 1000 mg/200 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține amoxicilină sodică echivalent cu amoxicilină 1000 mg și clavulanat de potasiu echivalent cu acid clavulanic 200 mg.

1 ml de soluție reconstituită conține amoxicilină 50 mg și acid clavulanic 10 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu 62,9 mg (2,7 mmol) per flacon.

Potasiu 39,1 mg (1,0 mmol) per flacon.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMĂ FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere sterilă albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți și copii (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1):

- Infecții severe ale urechii, nasului și gâtului (cum sunt mastoidită, infecții periamigdalene, epiglotită și sinuzită atunci când sunt însoțite de semne și simptome sistemice severe)
- Exacerbări acute ale bronșitei cronice (diagnosticate în mod adecvat)
- Pneumonie comunitară
- Cistită
- Pielonefrită
- Infecții ale pielii și țesuturilor moi, mai ales celulită, mușcăături de animale, abces dentar sever cu celulită infecțioasă de vecinătate
- Infecții osoase și articulare, în special osteomieliță
- Infecții intra-abdominale
- Infecții ale organelor genitale la femei.

Profilaxia împotriva infecțiilor asociate procedurilor chirurgicale majore la adulți, cum ar fi cele care implică:

- Tractul gastro-intestinal
- Cavitatea pelvină
- Cap și gât
- Chirurgie a tractului biliar.

Trebuie luate în considerare recomandările din ghidurile de diagnostic și tratament curente privind utilizarea adecvată a antibioticelor.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Dozele din întreg cuprinsul textului exprimă combinația amoxicilină/acid clavulanic, cu excepția cazului în care dozele exprimă fiecare componentă individuală.

Doza de Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma care este selectată pentru a trata o infecție individuală trebuie să ia în considerare:

- Agenții patogeni presupuși și susceptibilitatea probabilă a acestora la antibiotic (a se vedea pct. 4.4)
- Severitatea și localizarea infecției
- Vârsta, greutatea și funcția renală a pacientului, așa cum apare mai jos.

Utilizarea unor forme farmaceutice alternative de amoxicilină/acid clavulanic (cum sunt cele care furnizează doze mai mari de amoxicilină și/sau proporții diferite de amoxicilină și acid clavulanic) trebuie luată în considerare (vezi pct.4.4 și 5.1).

Această combinație de Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă oferă o doză zilnică totală de 3000 mg amoxicilină și 600 mg acid clavulanic atunci când este administrat conform recomandărilor de mai jos. Dacă este necesară o doză zilnică crescută de amoxicilină, se recomandă alegerea unei alte formulări farmaceutice de uz intravenos de amoxicilină/acid clavulanic pentru a evita administrarea unor doze zilnice crescute în mod nejustificat de acid clavulanic.

Durata tratamentului trebuie să fie determinată de răspunsul pacientului. Unele infecții (de exemplu osteomielite) necesită perioade mai lungi de tratament. Tratamentul nu trebuie prelungit mai mult de 14 zile fără reevaluare (vezi pct. 4.4 privind terapia prelungită).

Trebuie luate în considerare recomandările din ghidurile de diagnostic și tratament locale privind frecvențele de dozare adecvate pentru amoxicilină/acid clavulanic.

### Adulți și copii ≥ 40 kg

Pentru tratamentul infecțiilor conform indicațiilor de la pct. 4.1: 1000 mg/200 mg la fiecare 8 ore

Pentru profilaxia chirurgicală	Pentru proceduri cu durată sub 1 oră, doza recomandată de amoxicilină /acid clavulanic este 1000 mg/200 mg până la 2000 mg/200 mg administrată la inducerea anesteziei. Doze de 2000 mg/200 mg pot fi obținute prin utilizarea unei alte formulări de uz intravenos de amoxicilină /acid clavulanic.
--------------------------------	--

	<p>Pentru procedurile cu durată peste 1 oră, doza recomandată de amoxicilină/acid clavulanic este 1000 mg/200 mg până la 2000 mg/200 mg administrată la inducerea anesteziei, până la 3 doze de 1000 mg/200 mg în 24 de ore.</p> <p>Pentru semnele clinice manifeste de infecție operatorie va fi necesară o schemă terapeutică intravenoasă sau orală post-operatorie obișnuită.</p>

### Copii < 40 kg

Doze recomandate:

- *Copii cu vârstă de 3 luni și peste: 25 mg/5 mg per kg greutate corporală la fiecare 8 ore*
- *Copii cu vârstă mai mică de 3 luni sau greutatea sub 4 kg: 25 mg/5 mg per kg greutate corporală la fiecare 12 ore.*

### Vârstnici

Nu se consideră necesară ajustarea dozei.

### Insuficiență renală

Ajustările dozei se bazează pe doza maximă recomandată de amoxicilină.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance-ul creatininei (CrCl) > 30 ml/min.

### *Adulți și copii ≥ 40 kg*

CrCl: 10-30 ml/min	Doza inițială de 1000 mg/200 mg și apoi 500 mg/100 mg administrată de două ori pe zi
CrCl < 10 ml /min	Doza inițială de 1000 mg/200 mg și apoi 500 mg/100 mg administrată la fiecare 24 de ore
Hemodializă	Doza inițială de 1000 mg/200 mg și urmată apoi de 500 mg/100 mg la fiecare 24 de ore, plus o doză de 500 mg/100 mg la sfârșitul dializei (deoarece concentrațiile serice de amoxicilină și acid clavulanic sunt scăzute)

### *Copii < 40 kg*

CrCl: 10 până la 30 ml/min	25 mg/5 mg per kg greutate corporală administrate la fiecare 12 ore
CrCl < 10 ml /min	25 mg/5 mg per kg greutate corporală administrate la fiecare 24 de ore
Hemodializă	25 mg/5 mg pe kg greutate corporală administrate la fiecare 24 de ore, plus o doză de 12,5 mg/2,5 mg pe kg greutate corporală la sfârșitul dializei (deoarece concentrațiile serice atât ale amoxicilinei, cât și ale acidului clavulanic sunt scăzute).

### Insuficiență hepatică

Dozare cu prudență și monitorizarea funcției hepatice la intervale regulate (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Mod de administrare

Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma este pentru administrare intravenoasă.

Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma poate fi administrat fie prin injectare intravenoasă lentă timp de 3 până la 4 minute direct într-o venă, fie prin picurare într-un cateter sau perfuzie cu durată de 30 până la 40 min. Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma nu este adecvat pentru administrare intramusculară.

Copiii cu vârsta mai mică de 3 luni trebuie să li se administreze Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma numai prin perfuzie.

Tratamentul cu Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma poate fi inițiat prin utilizarea unui medicament de uz intravenos urmat de administrarea orală adecvată, după cum se consideră necesar pentru fiecare pacient în parte.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre peniciline sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Istoric de reacție de hipersensibilitate imediată severă (de exemplu anafilaxie) la un alt antibiotic beta-lactamic (de exemplu, cefalosporine, carbapeneme sau monobactame).

Istoric de icter/insuficiență hepatică datorată amoxicilinei/acidului clavulanic (vezi pct. 4.8).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare**

Înainte de inițierea tratamentului cu amoxicilină/acid clavulanic, trebuie investigate atent reacțiile anterioare de hipersensibilitate la peniciline, cefalosporine sau alți antibiotice beta-lactamice (vezi pct. 4.3 și 4.8).

La pacienții tratați cu penicilină au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (inclusiv reacții adverse anafilactoide și cutanate severe). Reacțiile de hipersensibilitate pot evolua, de asemenea, spre sindromul Kounis, o reacție alergică gravă care poate duce la infarct miocardic (vezi pct. 4.8). Aceste reacții este mai probabil să apară la persoanele cu istoric de hipersensibilitate la penicilină și la persoanele atopice. Dacă apare o reacție alergică, trebuie întrerupt tratamentul cu amoxicilină/acid clavulanic și trebuie instituită o terapie alternativă adecvată.

Sindromul de enterocolită indusă de medicamente (SEIM) a fost raportat în principal la copiii cărora li s-a administrat amoxicilină/acid clavulanic (vezi pct. 4.8). SEIM este o reacție alergică care are ca simptom principal vărsăturile prelungite (1-4 ore după administrarea medicamentului) în absența simptomelor de alergii cutanată sau respiratorie. Alte simptome pot include durere abdominală, diaree, hipotensiune arterială sau leucocitoză cu neutrofilie. Au existat cazuri grave care au evoluat cu șoc.

În cazul în care se dovedește că o infecție se datorează unui agenți patogeni sensibili la amoxicilină, trebuie să se ia în considerare trecerea de la amoxicilină/acid clavulanic la amoxicilină, în conformitate cu recomandările din ghidurile de diagnostic și tratament curente.

Este posibil ca această prezentare a medicamentului Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma să nu fie adecvată pentru utilizare dacă există un risc crescut ca agenții patogeni presupuși să aibă rezistență la antibioticele beta-lactamice, adică nu au beta-lactamaze susceptibile la

inhibare de către acidul clavulanic. Deoarece nu sunt disponibile date specifice pentru T>CMI (timpul în care concentrația plasmatică a medicamentului depășește concentrația minimă inhibitorie), iar datele pentru formulări orale comparabile sunt limitate, este posibil ca această prezentare (fără doze suplimentare de amoxicilină) să nu fie adecvată pentru tratamentul *infecției cu S. pneumoniae* penicilino-rezistent.

Convulsiile pot apărea la pacienții cu insuficiență renală sau la cei cărora li se administrează doze mari (vezi pct. 4.8).

Combinarea amoxicilină/acid clavulanic trebuie evitată dacă există suspiciunea de mononucleoză infecțioasă deoarece apariția unei erupții cutanate morbiliforme a fost asociată cu această afecțiune după administrarea de amoxicilină.

Administrarea concomitentă de alopurinol în timpul tratamentului cu amoxicilină poate crește posibilitatea de apariție a reacțiilor alergice cutanate.

Ocazional administrarea prelungită poate avea ca efect apariția de germeni rezistenți.

Apariția unui eritem generalizat febril asociat cu erupție pustuloasă la inițierea tratamentului poate fi un simptom de pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) (vezi pct. 4.8). Această reacție necesită oprirea tratamentului cu Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma și orice administrare ulterioară de amoxicilină este contraindicată.

Amoxicilina/acid clavulanic trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu semne de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.8).

Evenimentele hepatice au fost raportate predominant la bărbați și pacienți vârstnici și se pot asocia cu tratamentul prelungit. Aceste evenimente au fost raportate foarte rar la copii. La toate populațiile în studiu, semnele și simptomele apar de obicei în timpul tratamentului sau la scurt timp după aceea, dar există cazuri în care acestea nu se manifestă timp de câteva săptămâni după oprirea tratamentului. Simptomele sunt de obicei reversibile. Evenimentele hepatice pot fi severe și, în situații foarte rare, au fost raportate decese. Acestea au apărut aproape întotdeauna la pacienții cu boală subiacentă gravă sau care iau concomitent alte medicamente despre care se știe că au potențial de efecte hepatice (vezi pct. 4.8).

Colita asociată cu antibioticele a fost raportată la aproape toate antibioticele, inclusiv pentru amoxicilină, și poate varia în severitate de la ușoară până la punerea vieții în pericol (vezi pct. 4.8). Prin urmare, este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau ulterior administrării oricăror antibiotice. În cazul apariției colitei asociate antibioticelor, tratamentul cu amoxicilina/acid clavulanic trebuie oprit imediat, trebuie cerut sfatul medicului și inițiat tratamentul adecvat. Medicamentele anti-peristaltice sunt contraindicate în această situație.

În tratamentul pe termen lung se recomandă evaluarea periodică a funcțiilor organismului, care includ funcția renală, hepatică și hematopoieza .

Prelungirea timpului de protrombină a fost raportată mai rar la pacienții în tratament cu amoxicilină/acid clavulanic. Trebuie efectuată o monitorizare adecvată atunci când anticoagulantele sunt prescrise concomitent. Pot fi necesare ajustări ale dozei de anticoagulante orale pentru a menține nivelul de anticoagulare recomandat (vezi pct. 4.5 și 4.8).

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

La pacienții cu diureză scăzută, cristaluria (care include afectarea renală acută) a fost observată foarte rar, mai ales în cazul tratamentului parenteral. În timpul administrării unor doze mari de amoxicilină se recomandă menținerea aportului adecvat de lichide și diureză, pentru a scădea posibilitatea de apariție a cristaluriei indusă de amoxicilină. La pacienții cu sondă urinară, verificați periodic menținerea permeabilității sondei (vezi pct. 4.8 și 4.9).

În timpul tratamentului cu amoxicilină, trebuie utilizate metode de oxidare enzimatică a glucozei ori de câte ori se testează prezența glucozei în urină deoarece pot apărea rezultate fals pozitive la utilizarea metodelor non-enzimatice.

Prezența acidului clavulanic în medicamentul Amoxicilină/acid clavulanic Aptapharma poate duce la legarea nespecifică a IgG și albumină de membrana eritrocitelor, cu rezultate fals pozitive la testul Coombs.

Au fost raportate rezultate pozitive pentru testările imunologice Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA la pacienți tratați cu amoxicilină/acid clavulanic, la care s-a dovedit ulterior că nu sunt infectați cu *Aspergillus*. Au fost raportate reacții încrucișate între polizaharide non-*Aspergillus* și polifuranoze în testarea imunologică Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Astfel, rezultatele pozitive la pacienți tratați cu amoxicilină/acid clavulanic trebuie interpretate cu prudență și confirmate și prin alte metode diagnostice.

Acest medicament conține 62,9 mg sodiu per flacon, echivalent cu 3,1% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu la adult.

Acest medicament conține 39,1 mg (1,0 mmol) de potasiu per flacon. Luați acest aspect în considerare la pacienții cu funcție renală scăzută sau care urmează o dietă cu conținut de potasiu controlat.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### Anticoagulante orale

Anticoagulantele orale și penicilinele (antibiotice betalactamice) au fost utilizate pe larg în practică fără interacțiuni raportate. Cu toate acestea, în literatura de specialitate există cazuri de creștere a raportului internațional normalizat (INR) la pacienții menținuți în tratament cu acenocoumarol sau warfarină la care a fost recomandată o schemă de tratament cu amoxicilină. Dacă administrarea concomitentă este necesară, timpul de protrombină sau INR trebuie monitorizate atent la introducerea sau scoaterea amoxicilinei din schema de tratament. În plus, pot fi necesare ajustări ale dozei de anticoagulante orale (vezi pct. 4.4 și 4.8).

##### Metotrexat

Penicilinele pot scădea excreția metotrexat, provocând o posibilă creștere a toxicității.

##### Probenecid

Utilizarea concomitentă de probenecid nu este recomandată. Probenecidul scade secreția tubulară renală a amoxicilinei. Utilizarea concomitentă de probenecid poate duce la niveluri crescute și prelungite în sânge de amoxicilină, dar nu și de acid clavulanic.

##### Micofenolat mofetil

La pacienții tratați cu micofenolat mofetil, s-a raportat reducerea concentrației pre-doză a metabolitului activ acid micofenolic (AMF) cu aproximativ 50% după începerea tratamentului

cu amoxicilină orală și acid clavulanic. Este posibil ca modificarea nivelului pre-doză să nu reprezinte cu exactitate modificări în expunerea generală la AMF. Prin urmare modificarea dozei de micofenolat mofetil nu ar trebui să fie necesară în mod normal în absența dovezilor clinice de disfuncție a grefei. Cu toate acestea, trebuie efectuată o monitorizare clinică atentă în timpul administrării combinației și la scurt timp după tratamentul cu antibiotic.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte pentru sarcină, dezvoltarea embrionară/fetală, naștere sau dezvoltarea postnatală (vezi pct. 5.3). Datele limitate privind utilizarea de amoxicilină/acid clavulanic în timpul sarcinii la om nu indică un risc crescut de malformații congenitale. Într-un singur studiu la femei, pentru ruperea prematură a membranelor fetale înainte de termen, s-a raportat că tratamentul profilactic cu amoxicilină/acid clavulanic poate fi asociat cu un risc crescut de enterocolită necrozantă la nou-născuți. Trebuie evitată administrarea în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este considerată absolut necesară de către medic.

##### Alăptarea

Ambele medicamente sunt excretate în laptele matern (nu se cunoaște nimic despre efectele acidului clavulanic la sugarul alăptat). Prin urmare, diareea și infecția fungică a membranelor mucoase este posibilă la sugarul alăptat, încât alăptarea poate fi întreruptă. Trebuie luată în considerare posibilitatea apariției unei alergii/reacții de sensibilitate. Combinația amoxicilina/acid clavulanic trebuie utilizată în timpul alăptării numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc de către medicul care tratează pacientul.

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

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

#### 4.8 Reacții adverse

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

RAM care provin din studii clinice și supravegherea după punerea pe piață cu amoxicilină/acid clavulanic, prezentate conform clasificării MedRA sunt enumerate mai jos.

Următoarele terminologii au fost utilizate pentru a clasifica frecvența de apariție a reacțiilor adverse: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  la  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  la  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  la  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

<u>Infecții și infestări</u>	
Candidoză muco-cutanată	Frecventă
Creșterea excesivă a microorganismelor rezistente	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>	
Leucopenie reversibilă (include neutropenie)	Rară

Trombocitopenie	Rară
Agranulocitoză reversibilă	Cu frecvență necunoscută
Anemie hemolitică	Cu frecvență necunoscută
Prelungirea timpului de sângerare și a timpului de protrombină <sup>1</sup>	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări ale sistemului imunitar<sup>10</sup></u>	
Edem angioneurotic	Cu frecvență necunoscută
Anafilaxie	Cu frecvență necunoscută
Sindrom asemănător celui din boala serului	Cu frecvență necunoscută
Vasculită de hipersensibilitate	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	
Amețeală	Mai puțin frecventă
Durere de cap	Mai puțin frecventă
Convulsii <sup>2</sup>	Cu frecvență necunoscută
Meningită aseptică	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări vasculare</u>	
Tromboflebită <sup>3</sup>	Rară
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>	
Diaree	Frecventă
Greață	Mai puțin frecventă
Vărsături	Mai puțin frecvente
Indigestie	Mai puțin frecventă
Colită asociată cu antibiotice <sup>4</sup>	Cu frecvență necunoscută
Sindromul de enterocolită indusă de medicamente	Cu frecvență necunoscută
Pancreatită acută	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări hepatobiliare</u>	
Creșterea AST și/sau ALT <sup>5</sup>	Mai puțin frecventă
Hepatita <sup>6</sup>	Cu frecvență necunoscută
Icter colestatic <sup>6</sup>	Cu frecvență necunoscută
<u>Afecțiuni ale pielii și țesuturilor subcutanate<sup>7</sup></u>	
Erupții cutanate	Mai puțin frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente
Urticarie	Mai puțin frecvente
Boala liniară IgA	Cu frecvență necunoscută
Eritem multiform	Rare
Sindrom Stevens-Johnson	Cu frecvență necunoscută
Necroliză epidermică toxică	Cu frecvență necunoscută
Dermatită exfoliativă buloasă	Cu frecvență necunoscută
Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) <sup>9</sup>	Cu frecvență necunoscută
Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>	
Nefrită interstițială	Cu frecvență necunoscută
Cristalurie <sup>8</sup> (incluzând afecțiuni renale acute)	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări cardiace</u>	
Sindrom Kounis	Cu frecvență necunoscută
<sup>1</sup> Vezi punctul 4.4 <sup>2</sup> Vezi punctul 4.4 <sup>3</sup> La locul injectării Include colita pseudo-membranoasă și colita hemoragică (vezi pct. 4.4) S-a observat creșterea moderată AST și/sau ALT la pacienții tratați cu antibiotice beta-	

lactamice dar semnificația acestor constatări nu este cunoscută.  
Acele evenimente au fost observate la alte peniciline și cefalosporine (vezi pct. 4.4).  
Dacă apare orice reacție de hipersensibilitate precum dermatită, tratamentul trebuie oprit (vezi pct. 4.4).

<sup>8</sup> Vezi pct. 4.9

<sup>9</sup> Vezi pct. 4.4

<sup>10</sup> Vezi pct. 4.3 și 4.4

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48,  
sector 1, București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

### **4.9 Supradozaj**

#### Simptome și semne de supradozaj

Simptomele gastrointestinale și perturbarea echilibrelor fluidelor și electroliților pot fi evidente. A fost observată cristaluria indusă de amoxicilină, care în unele cazuri duce la insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Convulsiile pot apărea la pacienții cu insuficiență renală sau la cei tratați cu doze mari.

S-a raportat prezența de amoxicilină precipitată în sondele urinare, mai ales după administrarea intravenoasă a unor doze mari. Trebuie verificată periodic menținerea permeabilității (vezi pct. 4.4).

#### Tratamentul intoxicației

Simptomele gastrointestinale pot fi tratate simptomatic, cu atenție la menținerea echilibrului între apă/electroliți.

Amoxicilina/acidul clavulanic se poate elimina din sânge prin hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grup farmacoterapeutic: Combinații de peniciline, include inhibitori de beta-lactamază; Cod ATC: J01CR02.

#### Mecanismul de acțiune

Amoxicilina este o penicilină semisintetică (antibiotic beta-lactamic) care inhibă una sau mai multe enzime (adesea denumite proteine cu legare de penicilină, PLP) implicate în biosinteza peptidoglicanului din peretele celular bacterian. Inhibarea sintezei de peptidoglican afectează peretele celular, și este, de obicei, urmată de liza celulară și distrugerea bacteriei.

Amoxicilina este susceptibilă la degradare sub acțiunea beta-lactamazelor produse în bacteriile

rezistente și, prin urmare, spectrul acțiunii amoxicilinei singură nu are efect asupra bacteriilor care produc aceste enzime.

Acidul clavulanic este un compus beta-lactamic în relație structurală cu penicilinele. Acesta inactivează unele beta-lactamaze împiedicând astfel inactivarea amoxicilinei. Acidul clavulanic singur nu are efect antibacterian cu eficacitate clinică.

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Timpul în care concentrația plasmatică a medicamentului depășește concentrația minimă inhibitoare ( $T > CMI$ ) este considerat a fi determinantul farmacodinamic al eficacității amoxicilinei.

#### Mecanisme de rezistență

Cele două mecanisme principale de rezistență la amoxicilină/acid clavulanic sunt:

- Inactivarea de către beta-lactamazele bacteriene neinhibate de acidul clavulanic, include clasa B, C și D.
- Modificarea PLP, care scade afinitatea antibioticului pentru bacteria țintă.

Lipsa de permeabilitate a peretelui bacteriilor sau mecanismele pompei de eflux pot constitui sau contribui la rezistența bacteriană, în mod deosebit pentru bacteriile Gram-negative.

#### Întrerupere

Valorile critice ale CMI pentru amoxicilină/acid clavulanic sunt cele ale Comitetului European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST)

Microorganism	Valori critice de sensibilitate ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Sensibile	Intermediar	Rezistente
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	$\leq 1$	-	$> 1$
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	$\leq 2$	-	$> 2$
Stafilococi negativi la coagulază <sup>2</sup>	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
<i>Streptococ A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	$\leq 0,25$	-	$> 0,25$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	$\leq 0,5$	1-2	$> 2$
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	$> 8$
Anaerobe gram-negative <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Anaerobe gram-pozitive <sup>1</sup>	$\leq 4$	8	$> 8$
Valori critice independente de specie <sup>1</sup>	$\leq 2$	4-8	$> 8$

<sup>1</sup> Valorile raportate ale concentrației de amoxicilină. În scopul testării sensibilității, concentrația de acidul clavulanic este stabilită la 2 mg/l.

<sup>2</sup> Valorile raportate sunt concentrații ale oxacilinei.

<sup>3</sup> Valorile critice din tabel se bazează pe valorile critice ale ampicilinei.

<sup>4</sup> Valoarea critică de rezistență  $R > 8$  mg/l face ca toate izolatele cu mecanisme de rezistență să fie raportate ca rezistente.

<sup>5</sup> Valorile critice din tabel se bazează pe valorile critice de sensibilitate la benzilpenicilină.

Prevalența rezistenței poate varia în funcție de aria geografică și de timp în ce privește speciile

selectate, iar informațiile locale privind rezistența sunt dezirabile, în special atunci când se tratează infecțiile severe. La nevoie, solicitați recomandări din partea experților, dacă prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea antibioticului cel puțin în unele infecții devine discutabilă.

<p><u>Specii frecvent sensibile</u></p> <p><u>Microorganisme gram-pozitive aerobe</u>  <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> (sensibili la meticilină)<sup>ε</sup>  Stafilococi negativi la coagulază (sensibili la meticilină)  <i>Streptococcus agalactiae</i>  <i>Streptococcus pneumoniae</i><sup>1</sup>  <i>Streptococcus pyogenes</i> și alți streptococi beta-hemolitici  Grupul <i>Streptococcus viridins</i></p> <p><u>Microorganisme gram-negative aerobe</u>  <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>  <i>Capnocytophaga</i> spp.  <i>Eikenella corodens</i>  <i>Haemophilus influenzae</i><sup>2</sup>  <i>Moraxella cataralis</i>  <i>Neisseria gonorrhoeae</i><sup>δ</sup>  <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Microorganisme anaerobe</u>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p><u>Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă</u></p> <p><u>Microorganisme gram-pozitive aerobe</u>  <i>Enterococcus faecium</i><sup>δ</sup></p> <p><u>Microorganisme gram-negative aerobe</u>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella oxitoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>  <i>Proteus mirabilis</i>  <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>Organisme rezistente în mod inerent</u></p> <p><u>Microorganisme gram-negative aerobe</u>  <i>Acinetobacter</i> sp.  <i>Citrobacter</i>  <i>freundii</i>  <i>Enterobacter</i> sp.  <i>Legionella</i>  <i>pneumophila</i>  <i>Morganella morganii</i>  <i>Providencia</i> spp.  <i>Pseudomonas</i> sp.  <i>Serratia</i> sp.  <i>Stenotropomonas maltophilia</i></p> <p><u>Alte microorganisme</u></p>

<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<sup>§</sup> Susceptibilitate intermediară naturală în absența mecanismului dobândit de rezistență. <sup>£</sup> Toși stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți la amoxicilină/acid clavulanic. <sup>§</sup> Toate tulpinile cu rezistență la amoxicilină care nu este mediată de beta-lactamaze sunt rezistente la amoxicilină/acid clavulanic. <sup>1</sup> Este posibil ca această prezentare pentru amoxicilină/acid clavulanic să nu fie adecvată pentru tratamentul <i>Streptococcus pneumoniae</i> rezistent la penicilină (vezi pct. 4.2 și 4.4). <sup>2</sup> Tulpini cu sensibilitate scăzută au fost raportate în unele țări UE cu o frecvență peste 10%.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbția

Rezultatele de farmacocinetică pentru studii cu amoxicilina/acid clavulanic administrat în grupuri de voluntari sănătoși, fie ca 500 mg/100 mg sau ca 1000 mg/200 mg în injecție intravenoasă în bolus, sunt prezentate mai jos.

Valoarea medie a parametrilor de farmacocinetică (±DS)					
<i>Injecție intravenoasă în bolus</i>					
Doza administrată	Doza	Concentrația serică maximă medie (µg/ml)	T <sub>1/2</sub> oră	ASC (oră.mg/l)	Recuperare urinară (% 0 până la 6 ore)
<b>Amoxicilină</b>					
AMX/AC 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/AC 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
<b>Acid clavulanic</b>					
AMX/AC 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/AC 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoxicilină, AC – acid clavulanic					

### Distribuție

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

După administrarea intravenoasă, atât amoxicilina cât și acidul clavulanic au fost găsite în vezica biliară, țesutul abdominal, piele, grăsime, țesuturi musculare, lichide sinoviale și peritoneale, bilă și puroi.

Amoxicilina nu se distribuie în mod adecvat în lichidul cefalorahidian.

Din studiile la animale nu există dovezi pentru retenția semnificativă în țesuturi a fiecărei componente a medicamentului. Amoxicilina, la fel ca aproape toate penicilinele, poate fi

detectată în laptele matern. Urme de acid clavulanic pot fi, de asemenea, detectate în laptele matern (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 prin urină ca acid peniciloic inactiv în cantități echivalente cu 10 până la 25% din doza inițială. Acidul clavulanic este metabolizat intens la om și eliminat prin urină și fecale, și prin aerul expirat ca dioxid de carbon.

### Eliminarea

Principala cale de eliminare pentru amoxicilină este prin rinichi, în timp acidul clavulanic este eliminat prin ambele mecanisme, renale și non-renale.

Amoxicilina/acidul clavulanic are un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ o oră și clearance mediu total de aproximativ 25 l/oră la subiecții sănătoși. Aproximativ 60 până la 70% din amoxicilina și aproximativ 40 până la 65% din acidul clavulanic se excretă nemodificate în urină în primele 6 ore după o singură injecție intravenoasă de 500/100 mg sau o singură injecție intravenoasă în bolus de 1000/200 mg. Diferite studii au găsit o excreție urinară de 50-85% la amoxicilină și 27-60% la acidul clavulanic în interval de 24 de ore. În cazul acidului clavulanic, cea mai mare cantitate de medicament este excretată în primele 2 ore după administrare.

Administrarea concomitentă de probenecid întârzie excreția de amoxicilină dar nu întârzie excreția renală de acid clavulanic (vezi pct. 4.5).

### Vârstă

Timpul de înjumătățire prin eliminare la amoxicilină este similar la copiii cu vârstă între 3 luni și 2 ani și la copii mai mari, și pentru adulți. La copii foarte mici (care includ nou-născuții prematuri) tratamentul în prima săptămână de viață nu trebuie să depășească două administrări pe zi din cauza imaturității căii renale de eliminare. Deoarece pacienții vârstnici pot avea funcția renală scăzută, trebuie avută grijă la stabilirea dozei, și poate fi utilă monitorizarea funcției renale.

### Insuficiență renală

Clearance-ul seric total pentru amoxicilină/acid clavulanic scade proporțional cu scăderea funcției renale. Scăderea clearance-ului medicamentului este mai mare în cazul amoxicilinei decât pentru acidul clavulanic, deoarece în cazul amoxicilinei un procent crescut se excretă *pe cale* renală. Prin urmare, doza în insuficiența renală trebuie să prevină acumularea în exces de amoxicilină, în timp ce sunt menținute niveluri adecvate de acid clavulanic (vezi pct. 4.2).

### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică doza trebuie stabilită cu precauție și funcția hepatică monitorizată la intervale regulate.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu indică niciun pericol special pentru om pe baza studiilor de farmacologie privind siguranța, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Studiile de toxicitate cu doză repetată efectuate la câine cu amoxicilină/acid clavulanic demonstrează iritație gastrică și vărsătură, și modificări de culoare a limbii.

Nu au fost efectuate studii de carcinogeneză cu amoxicilină/acid clavulanic sau componente ale acestora.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Niciunul.

### 6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma nu trebuie amestecat cu derivate din sânge, cu alte medicamente lichide proteice precum hidrolizate proteice, sau emulsii lipidice intravenoase. Dacă este prescris concomitent cu o aminoglicozidă, antibioticele nu trebuie amestecate în seringă, flaconul cu diluția intravenoasă sau în perfuzor din cauza inactivării aminoglicozidei în aceste condiții.

Soluțiile de Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma nu trebuie amestecate cu perfuzii care conțin glucoză, dextran sau bicarbonat.

### 6.3 Perioada de valabilitate

#### Pulbere în flacoane

3 ani

#### Flacoane reconstituite (pentru injecție intravenoasă sau pentru diluare înainte de perfuzie)

Soluția reconstituită (1 flacon cu 20 ml de apă pentru preparate injectabile conform Farmacopeei europene [Ph.Eur.]) trebuie utilizată, sau diluată imediat în următoarele 20 de minute.

#### Diluare pentru perfuzie intravenoasă

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 2-3 ore la 25°C sau 6 ore la 5°C. Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită și diluată (1 flacon reconstituit într-un volum minim de 100 ml de soluție perfuzabilă) trebuie utilizată imediat.

Perfuziile intravenoase cu amoxicilină/acid clavulanic pot fi administrate în soluții diferite pentru uz intravenos. Concentrațiile adecvate de antibiotice se păstrează la 5°C și la temperatura camerei (25°C) în volume recomandate pentru soluțiile perfuzabile, vezi mai jos. Dacă sunt reconstituite și menținute la temperatura camerei (25°C), perfuziile trebuie folosite în termenul indicat în tabelul de mai jos.

<u>Perfuzie intravenoasă</u>	<u>Perioada de stabilitate la</u> <u>25°C</u>
------------------------------	--

Apă pentru preparate injectabile cf F.eur.	3 ore
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)	3 ore
Compus injectabil cu clorură de sodiu 1959 (Ringer)	2 ore
Compus perfuzabil cu lactat de sodiu (Ringer-Lactat: Hartmann)	2 ore
Soluție perfuzabilă de clorură de potasiu 3 mg/ml (0,3% m/v) și clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9% m/v) soluție	2 ore

Pentru păstrarea la 5°C, soluțiile reconstituite de Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma pot fi adăugate în pungile de perfuzie pre-refrigerate care conțin apă pentru preparate injectabile sau clorură de sodiu (0,9% m/v), care pot fi păstrate timp de până la 6 ore. Ulterior, perfuzia trebuie administrată imediat după ce ajunge la temperatura camerei.

Stabilitatea soluțiilor de Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma este dependentă de concentrație. În cazul în care este necesară utilizarea unor soluții mai concentrate, perioada de stabilitate trebuie ajustată în consecință.

Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma este mai puțin stabil în perfuzii care conțin glucoză, dextran sau bicarbonat. Soluțiile reconstituite de amoxicilină/acid clavulanic pot fi injectate în portul lateral al cateterului montat la perfuzor într-un interval de 3 până la 4 minute.

Orice soluție de antibiotic rămasă neutilizată trebuie eliminată.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

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

Flacoane din sticlă transparentă de 20 ml (sticlă de tip II) prevăzute cu un dop de cauciuc roșu de tip I și o capsă de aluminiu cu capac detașabil din polipropilenă de culoare mov. Ambalaje cu 1, 10, 100 de flacoane în cutie.

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Numai pentru o singură utilizare. Eliminați orice soluție neutilizată.

Reconstituirea/diluarea trebuie să fie efectuată în condiții aseptice. Soluția trebuie inspectată vizual pentru particule și modificări de culoare înainte de administrare. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede și lipsită de particule

Orice medicament neutilizat sau materiale reziduale trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

#### Prepararea soluțiilor pentru injectarea intravenoasă

Apă pentru preparate injectabile, conform Farmacopeei europene, este solventul obișnuit. Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma 1000 mg/200 mg trebuie dizolvat în 20 ml de solvent. Aceasta produce aproximativ 20,9 ml de soluție pentru o singură doză. Temporar în timpul reconstituirii poate să apară sau nu o culoare roz a soluției. Soluțiile reconstituite sunt în mod normal incolore până la galben.

Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma trebuie administrat în următoarele 20 min după reconstituire.

#### Prepararea soluțiilor pentru perfuzie intravenoasă

Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma în flacon nu este adecvat pentru administrarea de doze multiple.

Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma trebuie reconstituit conform descrierii de mai sus pentru injectare. Fără întârziere, soluția reconstituită trebuie adăugată în 100 ml de lichid perfuzabil cu ajutorul unui minisac sau al unei biurete în linie.

Numai soluția limpede, lipsită de particule, trebuie utilizată.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Apta Medica Internacional d.o.o  
Likozarjeva ul. 6  
1000 Ljubljana  
Slovenia

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

16369/2025/01-03

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

Data primei autorizări: Iulie 2021  
Data reînnoirii autorizației: Decembrie 2025.

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

Decembrie 2025.