

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, a se vedea punctul 6.1.

3. FORMĂ FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere sterilă alba 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 peritonsilare, epiglotită și sinuzită atunci când sunt însoțite de semne și simptome sistemice severe)
- Exacerbări acute ale bronșitei cronice (diagnosticate în mod adecvat)
- Pneumonie dobândită în comunitate
- Cistită
- Pielonefrită
- Infecții ale pielii și țesuturilor moi, în special celulită, mușcăături de animale, abces dentar sever cu celulită aflată în expansiune
- Infecții osoase și articulare, în special osteomielită
- Infecții intra-abdominale
- Infecții 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 ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antibacteriani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele sunt exprimate pe tot parcursul în termeni de conținut de amoxicilină/acid clavulanic, cu excepția cazului în care dozele sunt indicate în termeni de componentă individuală.

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

- Agenții patogeni așteptați și susceptibilitatea lor probabilă la agenți antibacteriani (a se vedea punctul 4.4)
- Severitatea și locul infecției
- Vârsta, greutatea și funcția renală a pacientului, după se arată mai jos.

Utilizarea prezentărilor alternative de amoxicilină/acid clavulanic (de exemplu, cele care furnizează doze mai mari de amoxicilină și/sau raporturi diferite de amoxicilină și acid clavulanic) ar trebui considerată necesară (a se vedea punctele 4.4 și 5.1).

Acest 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 se consideră că este necesară o doză zilnică mai mare de amoxicilină, se recomandă selectarea unei formulări intravenoase alternative de amoxicilină/acid clavulanic pentru a evita administrarea unor doze zilnice inutile de mari de acid clavulanic.

Durata tratamentului trebuie 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 revizuire (vezi pct. 4.4 privind terapia prelungită).

Trebuie luate în considerare ghidurile 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 procedurile cu o durată mai mică de 1 oră, doza recomandată de amoxicilină /acid clavulanic este de 1000 mg/200 mg până la 2000 mg/200 mg administrată la inducerea anesteziei. Dozele de 2000 mg/200 mg pot fi obținute prin utilizarea unei formulări intravenoase alternative de amoxicilină /acid clavulanic.
--------------------------------	--

	<p>Pentru procedurile cu o durată mai mare de 1 oră, doza recomandată de amoxicilină/acid clavulanic este de 1000 mg/200 mg până la 2000 mg/200 mg administrată la inducerea anesteziei, cu până la 3 doze de 1000 mg/200 mg în 24 de ore.</p> <p>Semnele clinice clare de infecție operatorie vor necesita un curs normal de terapie intravenoasă sau orală post-operatoriu.</p>
--	---

Copii < 40 kg

Doze recomandate:

- *Copii cu vârsta de 3 luni și peste: 25 mg/5 mg pe kg la fiecare 8 ore*
- *Copii cu vârsta mai mică de 3 luni sau cu greutatea mai mică de 4 kg: 25 mg/5 mg pe kg la fiecare 12 ore.*

Vârstnici

Nu se consideră necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

Ajustările dozei se bazează pe nivelul maxim recomandat de amoxicilină.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei (CrCl) mai mare de 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 atât ale amoxicilinei, cât și ale acidului clavulanic sunt scăzute)

Copii < 40 kg

CrCl: 10 până la 30 ml/min	25 mg/5 mg pe kg administrat la fiecare 12 ore
CrCl < 10 ml /min	25 mg/5 mg per kg administrat la fiecare 24 de ore
Hemodializă	25 mg/5 mg pe kg administrat la fiecare 24 de ore, plus o doză de 12,5 mg/2,5 mg pe kg 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 (a se vedea punctele 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 injecție intravenoasă lentă pe o perioadă de 3 până la 4 minute direct într-o venă, fie printr-un tub de picurare sau prin perfuzie timp de 30 până la 40 min. Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma nu este potrivit pentru administrarea intramusculară.

Copiilor 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 preparat intravenos și completat cu o prezentare orală adecvată, considerată adecvată pentru fiecare pacient în parte.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, a se vedea punctul 6.6.

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 agent beta-lactamic (de exemplu, cefalosporine, carbapeneme sau monobactame).

Antecedente de icter/insuficiență hepatică datorată amoxicilinei/acid clavulanic (vezi pct. 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare

Înainte de inițierea tratamentului cu amoxicilină/acid clavulanic, trebuie efectuată o analiză atentă a reacțiilor anterioare de hipersensibilitate la peniciline, cefalosporine sau alți agenți beta-lactamici (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 anafilactice și cutanate severe). Aceste reacții sunt mai susceptibile să apară la persoanele cu antecedente de hipersensibilitate la penicilină și la persoanele atopice. Dacă apare o reacție alergică, trebuie întreruptă tratamentul cu amoxicilină/acid clavulanic și trebuie instituită o terapie alternativă adecvată.

În cazul în care se dovedește că o infecție se datorează unui organism sensibil la amoxicilină, trebuie să se ia în considerare trecerea de la amoxicilină/acid clavulanic la amoxicilină, în conformitate cu ghidurile oficiale.

Este posibil ca această prezentare de Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma să nu fie adecvată pentru utilizare atunci când există un risc ridicat ca agenții patogeni prezumtivi să aibă rezistență la agenți beta-lactamici care nu sunt mediați de beta-lactamaze susceptibile la inhibiția acidului clavulanic. Deoarece nu sunt disponibile date specifice pentru T>MIC, iar datele pentru prezentări orale comparabile sunt limitate, este posibil ca această prezentare (fără amoxicilină suplimentară) să nu fie adecvată pentru tratamentul *S. pneumoniae* rezistent la penicilină.

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

Amoxicilina/acidul clavulanic trebuie evitată dacă se suspectează mononucleoza infecțioasă, deoarece apariția unei erupții cutanate morbiliforme a fost asociată cu această afecțiune în urma utilizării amoxicilinei.

Utilizarea concomitentă a alopurinolului în timpul tratamentului cu amoxicilină poate crește probabilitatea apariției reacțiilor alergice la nivelul pielii.

Utilizarea prelungită poate duce ocazional la creșterea excesivă a organismelor nesensibile.

Apariția la inițierea tratamentului a unui eritem generalizat febril asociat cu pustula poate fi un simptom al pustulozei exantematice generalizate acute (AGEP) (vezi pct. 4.8). Această reacție necesită întreruperea tratamentului cu Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma și contraindică orice administrare ulterioară de amoxicilină.

Amoxicilina/acidul 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 pot fi asociate cu un tratament prelungit. Aceste evenimente au fost raportate foarte rar la copii. La toate populațiile, semnele și simptomele apar de obicei în timpul sau la scurt timp după tratament, dar în unele cazuri nu pot deveni evidente până la câteva săptămâni după întreruperea tratamentului. Acestea sunt de obicei reversibile. Evenimentele hepatice pot fi severe și, în circumstanțe extrem de rare, au fost raportate decese. Acestea au apărut aproape întotdeauna la pacienții cu boală subiacentă gravă sau care iau medicamente concomitente despre care se știe că au potențial de efecte hepatice (vezi pct. 4.8).

Colita asociată cu antibiotice a fost raportată la aproape toți agenții antibacterieni, inclusiv amoxicilină și poate varia în severitate de la ușoară la punerea viații 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 oricărui antibiotic. În cazul apariției colitei asociate antibioticelor, amoxicilina/acid clavulanic trebuie întrerupt imediat, trebuie consultat un medic și trebuie inițiat un tratament adecvat. Medicamentele anti-peristaltice sunt contraindicate în această situație.

Evaluarea periodică a funcțiilor sistemului de organe, inclusiv funcția renală, hepatică și hematopoietică este recomandabilă în timpul tratamentului prelungit.

Prelungirea timpului de protrombină a fost raportată rar la pacienții cărora li s-a administrat 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 dorit de anticoagulante (a se vedea punctele 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 producție redusă de urină, cristaluria a fost observată foarte rar, predominant cu tratament parenteral. În timpul administrării de doze mari de amoxicilină este recomandabil să se mențină aportul adecvat de lichide și producția urinară pentru a reduce posibilitatea de cristalurie cu amoxicilină. La pacienții cu catetere ale vezicii urinare, trebuie menținută o verificare regulată a permeabilității (a se vedea punctul 4.9).

În timpul tratamentului cu amoxicilină, trebuie utilizate metode enzimatiche de glucoză oxidază ori de câte ori se testează prezența glucozei în urină, deoarece pot apărea rezultate

fals pozitive în cazul metodelor non-enzimatice.

Prezența acidului clavulanic în Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma poate provoca o legare nespecifică a IgG și a albuminei de membranele celulelor roșii, ceea ce duce la un test Coombs fals pozitiv.

Au fost raportate rezultate pozitive ale testelor utilizând testul Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA la pacienții cărora li s-a administrat amoxicilină/acid clavulanic care s-a dovedit ulterior a nu avea infecția cu *Aspergillus*. Au fost raportate reacții încrucișate cu polizaharide și polifuranoze ale testului Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA. Prin urmare, rezultatele pozitive ale testelor la pacienții cărora li se administrează amoxicilină/acid clavulanic trebuie interpretate cu prudență și confirmate prin alte metode de diagnosticare.

Acest medicament conține 62,9 mg sodiu per flacon, echivalentul a 3,1% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține 39,1 mg (1,0 mmol) de potasiu per flacon. A se lua în considerare de către pacienții cu funcție renală redusă sau de către pacienții care urmează o dietă cu control al potasiului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anticoagulante orale

Anticoagulantele orale și antibioticele peniciline au fost utilizate pe scară largă în practică, fără raportări de interacțiuni. Cu toate acestea, în literatura de specialitate există cazuri de creștere a raportului internațional normalizat la pacienții menținuți cu acenocoumarol sau warfarină și cărora li s-a prescris un tratament cu amoxicilină. Dacă este necesară co-administrarea, timpul de protrombină sau raportul normalizat internațional trebuie monitorizate cu atenție prin adăugarea sau retragerea amoxicilinei. În plus, pot fi necesare ajustări ale dozei de anticoagulante orale (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Metotrexat

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

Probenecid

Utilizarea concomitentă a probenecidului nu este recomandată. Probenecid scade secreția tubulară renală de amoxicilină. Utilizarea concomitentă a probenecidului poate duce la creșterea și prelungirea concentrațiilor sanguine de amoxicilină, dar nu și a acidului clavulanic.

Micofenolat mofetil

La pacienții cărora li s-a administrat micofenolat mofetil, s-a raportat o reducere a concentrației pre-doză a acidului micofenolic (MPA) cu aproximativ 50% după începerea tratamentului cu amoxicilină orală plus acid clavulanic. Este posibil ca modificarea nivelului pre-doză să nu reprezinte cu exactitate modificări ale expunerii globale la MPA. Prin urmare, o modificare a 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 combinației și la scurt timp după tratamentul cu antibiotice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, parturiția sau dezvoltarea postnatală (a se vedea punctul 5.3). Datele limitate privind utilizarea amoxicilinei/acidului clavulanic în timpul sarcinii la om nu indică un risc crescut de malformații congenitale. Într-un singur studiu la femei, înainte de termen la care s-a raportat ruptura prematură a membranei fetale, tratamentul profilactic cu amoxicilină/acid clavulanic poate fi asociat cu un risc crescut de enterocolită necrozantă la nou-născuți. Utilizarea trebuie evitată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este considerată esențială de către medic.

Alăptarea

Ambele substanțe sunt excretate în laptele matern (nu se cunoaște nimic despre efectele acidului clavulanic asupra sugarului alăptat). Prin urmare, diareea și infecția cu ciuperci a membranelor mucoase sunt posibile la sugarul alăptat, astfel încât alăptarea ar putea fi întreruptă. Ar trebui să se țină seama de posibilitatea sensibilizării. Amoxicilina/acidul clavulanic trebuie utilizat numai în timpul alăptării, după evaluarea raportului beneficiu/risc de către medicul responsabil.

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, amețeli, convulsii), care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

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

ADR derivate din studii clinice și supraveghere post-comercializare cu amoxicilină/acid clavulanic, sortate după medDRA System Organ Class sunt enumerate mai jos.

Următoarele terminologii au fost utilizate pentru a clasifica apariția efectelor nedorite: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$ la $< 1/10$), Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ la $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10.000$ la $< 1/1.000$), Foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

<u>Infecții și infestări</u>	
Candidoză muco-cutanată	Frecvente
Creșterea excesivă a organismelor nesensibile	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>	
Leucopenie reversibilă (inclusiv neutropenie)	Rare
Trombocitopenie	Rare
Agranulocitoză reversibilă	Cu frecvență necunoscută
Anemie hemolitică	Cu frecvență necunoscută
Prelungirea timpului de sângerare și a timpului de protrombină ¹	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări ale sistemului imunitar¹⁰</u>	

Edem angioneurotic	Cu frecvență necunoscută
Anafilaxie	Cu frecvență necunoscută
Sindromul de boală serică	Cu frecvență necunoscută
Vasculită de hipersensibilitate	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	
Ameteală	Mai puțin frecvente
Durere de cap	Mai puțin frecvente
Convulsii ²	Cu frecvență necunoscută
Meningită aseptică	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări vasculare</u>	
Tromboflebită ³	Rare
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>	
Diaree	Frecvente
Greață	Mai puțin frecvente
Vărsături	Mai puțin frecvente
Indigestie	Mai puțin frecvente
Colită asociată cu antibiotice ⁴	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări hepatobiliare</u>	
Crește în AST și/sau ALT ⁵	Uncommon files
Hepatita ⁶	Cu frecvență necunoscută
Icter colestatic ⁶	Cu frecvență necunoscută
<u>Afecțiuni ale pielii și țesuturilor subcutanate⁷</u>	
Erupții cutanate	Mai puțin frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente
Urticarie	Mai puțin frecvente
Eritem multiform	Rare
Sindromul Stevens-Johnson	Cu frecvență necunoscută
Necroliza epidermică toxică	Cu frecvență necunoscută
Dermatită exfoliativă buloasă	Cu frecvență necunoscută
Pustuloza exantematică generalizată acută (AGEP) ⁹	Cu frecvență necunoscută
Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)	Cu frecvență necunoscută
<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>	
Nefrită interstițială	Cu frecvență necunoscută
Cristalurie ⁸	Cu frecvență necunoscută
¹ A se vedea punctul 4.4 ² A se vedea punctul 4.4 ³ La locul injectării Inclusiv colita pseudo-membranoasă și colita hemoragică (vezi pct. 4.4) S-a observat o creștere moderată a AST și/sau ALT la pacienții tratați cu antibiotice din clasa beta-lactamelor, dar semnificația acestor constatări nu este cunoscută. ^{Aceste} evenimente au fost observate la alte peniciline și cefalosporine (vezi pct. 4.4). ^{Dacă} apare vreo reacție de dermatită de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4). ⁸ A se vedea punctul 4.9 ⁹ A se vedea punctul 4.4 ¹⁰ A se vedea 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

prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome și semne de supradozaj

Simptomele gastro-intestinale și perturbarea echilibrelor fluidelor și electroliților pot fi evidente. Cristaluria cu amoxicilină, în unele cazuri ducând la insuficiență renală, a fost observată (vezi pct. 4.4).

Convulsiile pot apărea la pacienții cu insuficiență renală sau la cei cărora li se administrează doze mari.

Amoxicilina a fost raportat a precipita în catetere ale vezicii urinare, predominant după administrarea intravenoasă de doze mari. Trebuie menținută o verificare periodică a permeabilității (a se vedea punctul 4.4).

Tratamentul intoxicației

Simptomele gastrointestinale pot fi tratate simptomatic, cu atenție la echilibrul apă/electroliți.

Amoxicilina/acidul clavulanic poate fi eliminat din circulație prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanismul de acțiune

Amoxicilina este o penicilină semisintetică (antibiotic beta-lactamice) care inhibă una sau mai multe enzime (adesea denumite proteine cu legare de penicilină, PBPs) în calea biosintetică a peptidoglicanului bacterian, care este o componentă structurală integrantă a peretelui celular bacterian. Inhibarea sintezei peptidoglican duce la slăbirea peretelui celular, care este de obicei urmată de liză celulară și moarte.

Amoxicilina este susceptibilă la degradare de către beta-lactamaze produse de bacterii rezistente și, prin urmare, spectrul de activitate al amoxicilinei nu include organismele care produc aceste enzime.

Acidul clavulanic este un beta-lactamic legat structural de peniciline. Acesta inactivează unele enzime beta-lactamază prevenind astfel inactivarea amoxicilinei. Acidul clavulanic singur nu exercită un efect antibacterian util din punct de vedere clinic.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Timul peste concentrația minimă inhibitoare ($T > MIC$) este considerat a fi determinantul major al eficacității amoxicilinei.

Mecanisme de rezistență

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

- Inactivarea de către acele beta-lactamaze bacteriene care nu sunt ele însele inhibitate de acidul clavulanic, inclusiv clasa B, C și D.
- Modificarea PBPs, care reduc afinitatea agentului antibacterian pentru țintă.

Impermeabilitatea bacteriilor sau a mecanismelor pompei eflux poate provoca sau contribui la rezistența bacteriană, în special la bacteriile Gram-negative.

Întreprere

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

Organism	Valori critice de sensibilitate ($\mu\text{g/ml}$)		
	Sensibile	Intermediar	Rezistente
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Stafilococi negativi la coagulază ²	$\leq 0,25$		$> 0,25$
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococ 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
Anaerobe gram-negative ¹	≤ 4	8	> 8
Anaerobe gram-pozitive ¹	≤ 4	8	> 8
Valori critice nelegate de specii ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ Valorile raportate sunt pentru concentrațiile de amoxicilină. În scopul testării sensibilității, concentrația acidului clavulanic este fixată la 2 mg/l.

² Valorile raportate sunt concentrații de oxacilină.

³ Valorile critice din tabel se bazează pe valorile critice ale ampicilinei.

⁴ Valoarea critică de rezistență $R > 8$ mg/l asigură că toate izolatele cu mecanisme de rezistență sunt raportate ca fiind rezistente.

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

Prevalența rezistenței poate varia din punct de vedere geografic și în timp pentru speciile selectate, iar informațiile locale privind rezistența sunt de dorit, în special atunci când se tratează infecțiile severe. După cum este necesar, trebuie solicitată consilierea experților atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea agentului în cel puțin unele tipuri de infecții este discutabilă.

Specii frecvent sensibile

Microorganisme gram-pozitive aerobe

Enterococcus faecalis *Gardnerella vaginalis*

Staphylococcus aureus (sensibili la meticilină)[†]

Stafilococi negativi la coagulază (sensibili la meticilină)

Streptococcus agalactiae
*Streptococcus pneumoniae*¹
Streptococcus pyogenes și alți streptococi beta-hemolitici
Grupul *Streptococcus viridins*

Microorganismele gram-negative aerobe

Actinobacillus actinomycetemcomitans
Capnocytophaga spp.
Eikenella corodens
*Haemophilus influenzae*²
Moraxella cataralis
Neisseria gonorrhoeae[§]
Pasteurella multocida

Microorganismele anaerobe

Bacteroides fragilis
Fusobacterium nucleatum
Prevotella spp.

Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă

Microorganismele gram-pozitive aerobe

Enterococcus faecium[§]

Microorganismele gram-negative aerobe

Escherichia coli
Klebsiella oxitoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris

Organismele rezistente în mod inerent

Microorganismele gram-negative aerobe

Acinetobacter sp.
Citrobacter
freundii
Enterobacter sp.
Legionella
pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotropomonas maltophilia

Alte microorganismele

Chlamydia trachomatis
Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

[§] Susceptibilitate intermediară naturală în absența mecanismului dobândit de rezistență.

^ε Toși stafilococi rezistenți la meticilină sunt rezistenți la amoxicilină/acid clavulanic.

[§] Toate tulpinile cu rezistență la amoxicilină care nu este mediată de beta-lactamaze sunt rezistente la amoxicilină/acid clavulanic.

¹ Este posibil ca această prezentare de amoxicilină/acid clavulanic să nu fie adecvată pentru tratamentul *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină (vezi pct. 4.2 și 4.4).
² Tulpini cu sensibilitate scăzută au fost raportate în unele țări din UE cu o frecvență mai mare de 10%.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Rezultatele farmacocinetice pentru studiile în care amoxicilina/acidul clavulanic a fost administrat grupurilor de voluntari sănătoși, fie ca 500 mg/100 mg, fie 1000 mg/200 mg administrat sub formă de injecție intravenoasă în bolus.

Parametrii farmacocinetici medii (\pm SD)					
<i>Injecție intravenoasă în bolus</i>					
Doza administrată	Doza	Concentrația serică maximă (μ g/ml)	T _{1/2} (h)	ASC (h.mg/l)	Recuperare urinară (% 0 până la 6 ore)
Amoxicilină					
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
Acid clavulanic					
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoxicilină, CA – acid clavulanic					

Distribuție

Aproximativ 25% din totalul acidului clavulanic plasmatic și 18% din amoxicilina plasmatică totală sunt legate de proteine. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 0,3-0,4 l/kg pentru amoxicilină și în jur de 0,2 l/kg pentru acidul clavulanic.

După administrarea intravenoasă, atât amoxicilina, cât și acidul clavulanic au fost găsite în vezica biliară, țesutul abdominal, pielea, grăsime, țesuturile musculare, fluidele 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 de material derivat din droguri pentru oricare dintre componente. Amoxicilina, la fel ca majoritatea penicilinelor, poate fi detectată în laptele matern. Cantitățile de urme de acid clavulanic pot fi, de asemenea, detectate în laptele matern (a se vedea punctul 4.6).

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

Biotransformarea

Amoxicilina este parțial excretată în urină sub formă de acid peniciloic inactiv în cantități echivalente cu până la 10 până la 25% din doza inițială. Acidul clavulanic este metabolizat

extensiv la om, și eliminat în urină și fecale și ca dioxid de carbon în aerul expirat.

Eliminarea

Principala cale de eliminare a amoxicilinei este prin rinichi, în timp ce pentru acidul clavulanic este atât prin mecanisme renale, cât și prin mecanisme non-renale.

Amoxicilina/acidul clavulanic are un timp de înjumătățire mediu de eliminare de aproximativ o oră și un clearance mediu totală de aproximativ 25 l/h la subiecții sănătoși. Aproximativ 60 până la 70% din amoxicilină și aproximativ 40 până la 65% din acidul clavulanic sunt excretate neschimbate în urină în primele 6 ore după administrarea unei singure injecții intravenoase de 500/100 mg sau a unei singure injecții intravenoase în bolus de 1000/200 mg. Diverse studii au constatat excreția urinară ca fiind de 50-85% pentru amoxicilină și între 27-60% pentru acidul clavulanic pe o perioadă de 24 de ore. În cazul acidului clavulanic, cea mai mare cantitate de medicament este excretată în primele 2 ore după administrare.

Utilizarea concomitentă a probenecidului întârzie excreția de amoxicilină, dar nu întârzie excreția renală a acidului clavulanic (vezi pct. 4.5).

Vârstă

Timpul de înjumătățire prin eliminare al amoxicilinei este similar pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 2 ani și copiii mai mari și adulții. Pentru copiii foarte mici (inclusiv nou-născuții prematuri) în prima săptămână de viață, intervalul de administrare nu trebuie să depășească de două ori pe zi din cauza imaturității căii renale de eliminare. Deoarece pacienții vârstnici sunt mai susceptibili de a avea o funcție renală scăzută, trebuie avut grijă în selectarea dozei și poate fi util să se monitorizeze funcția renală.

Insuficiență renală

Clearance-ul seric total al amoxicilinei/acidului clavulanic scade proporțional cu scăderea funcției renale. Reducerea clearance-ului medicamentos este mai pronunțată pentru amoxicilină decât pentru acidul clavulanic, deoarece o proporție mai mare de amoxicilină este excretată *prin calea* renală. Prin urmare, dozele de insuficiență renală trebuie să prevină acumularea nejustificată de amoxicilină, menținând în același timp niveluri adecvate de acid clavulanic (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie dozați 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 a siguranței, genotoxicitate și toxicitate pentru reproducere.

Studiile de toxicitate a dozei repetate efectuate la câine cu amoxicilină/acid clavulanic demonstrează iritația gastrică și vărsăturile și limba decolorată.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu amoxicilină/acid clavulanic sau cu componentele sale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nici unul.

6.2 Incompatibilități

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

Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma nu trebuie amestecat cu produse din sânge, alte fluide proteice, cum ar fi hidrolizatele proteice sau cu emulsii lipidice intravenoase. Dacă este prescris concomitent cu o aminoglicozidă, antibioticele nu trebuie amestecate în seringă, în recipientul cu lichid intravenos sau în setul de administrare din cauza pierderii activității 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 înainte de diluare pentru perfuzie)

Soluția reconstituită (1 flacon cu 20 ml de apă pentru preparate injectabile) trebuie utilizată sau diluată imediat, în decurs de 20 de minute.

Diluat 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 lichid de perfuzie) trebuie utilizată imediat.

Perfuziile intravenoase cu amoxicilină/acid clavulanic pot fi administrate într-o serie de diferite fluide intravenoase. Concentrațiile satisfăcătoare de antibiotice se păstrează la 5°C și la temperatura camerei (25°C) în volumele recomandate ale următoarelor lichide de perfuzie. Dacă sunt reconstituite și menținute la temperatura camerei (25°C), perfuziile trebuie finalizate în termenele indicate în tabelul de mai jos.

<u>Perfuzie intravenoasă</u>	<u>Perioada de stabilitate la 25°C</u>
Apă pentru preparate injectabile	3 ore
Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție perfuzabilă	3 ore
Compus injectabil cu clorură de sodiu 1959 (Ringer)	2 ore
Compus perfuzabil cu lactat de sodiu (Ringer-Lactat: Hartmann)	2 ore
Clorură de potasiu 3 mg/ml (0,3% m/v) și clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9% m/v) soluție perfuzabilă	2 ore

Pentru pastrarea la 5°C, soluțiile reconstituite de Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma pot

fi adăugate în pungile de perfuzie pre-refrigerate care conțin fie 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 atingerea temperaturii 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 ar trebui ajustată în consecință.

Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma este mai puțin stabilă în perfuziile care conțin glucoză, dextran sau bicarbonat. Soluțiile reconstituite de amoxicilină/acid clavulanic pot fi injectate în tubul de picurare pe o perioadă de 3 până la 4 minute.

Orice soluție antibiotică reziduală trebuie aruncată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, a se vedea punctul 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 un capac de aluminiu cu capac din polipropilenă de culoare mov.

Ambalaje cu 1, 10 sau 100 de flacoane.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pentru o singură utilizare. Aruncați orice soluție neutilizată.

Reconstituirea/diluarea se efectuează în condiții aseptice. Soluția trebuie inspectată vizual pentru a detecta particulele și modificările de culoare înainte de administrare. Soluția trebuie utilizată numai dacă soluția este limpede și fără particule.

Orice produs sau material rezidual neutilizate trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

Prepararea soluțiilor pentru injectarea intravenoasă

Apa pentru preparate injectabile 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. O colorare roz tranzitorie poate sau nu să se dezvolte în timpul reconstituirii. Soluțiile reconstituite sunt în mod normal incolore până la galben.

Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma trebuie administrat în decurs de 20 min de la reconstituire.

Prepararea soluțiilor pentru perfuzie intravenoasă

Amoxicilină/acid clavulanic AptaPharma trebuie reconstituit conform descrierii de mai sus

pentru injectare. Fără întârziere, soluția reconstituită trebuie adăugată la 100 ml de lichid perfuzabil cu ajutorul unui minisac sau al unei biurete cu linie.

Doar soluțiile limpezi, lipsite de particule, trebuie să fie utilizate.

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

14010/2021/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2021