

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

a) **Nom du produit** ACINET INJECTION 1.2 G
(Co-Amoxiclav pour Injection BP)

b) **Concentration du médicament** 1,2 gm / flacon

c) **Forme posologique pharmaceutique** Poudre pour Injection

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composition:

Chaque flacon contient:

Amoxicilline sodique BP

Équivalent à l'amoxicilline1 gm

Clavulanate de potassium BP

Équivalent à l'acide clavulanique0,2 gm

Format du lot : 13503 flacons**

Composition	Spécification	Revendication sur l'étiquette par flacon
Amoxicilline sodique	BP	1000 mg
clavulanate de potassium	BP	200 mg

Remarque:

1. La quantité standard a été calculée sur la base du dosage de "tel quel" en tant que matière première.
2. La durée de conservation du lot sera de 24 mois ou égale à la durée de conservation du clavulanate de sodium et de potassium pour amoxicilline pour injection (stérile).

CALCULATION:

Calcul du poids de remplissage: -

$$= \frac{\left[\frac{\text{Allégation d'étiquette d'amoxicilline} \times 100}{\text{Tester cette base}} \right] + \left[\frac{\text{Label Claim of Clavulanate} \times 100}{\text{Tester cette base}} \right]}{2}$$

$$= \frac{\left[\frac{1000 \times 100}{74} \right] + \left[\frac{200 \times 100}{14} \right]}{2}$$

$$= \frac{1351.4 \text{ mg} + 1428.6 \text{ mg}}{2}$$

$$= 1390 \text{ mg.}$$

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour injection.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Acinet Injection est indiqué pour le traitement des infections suivantes chez les adultes et les enfants :

- Infections graves de l'oreille, du nez et de la gorge (comme la mastoïdite, les infections périamygdaliennes, l'épiglottite, et la sinusite lorsqu'elles sont accompagnées par des signes et des symptômes systémiques sévères)
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique (diagnostiqué correctement)
- Pneumonie communautaire
- Cystite
- Pyélonéphrite
- Infections de la peau et des tissus mous, en particulier la cellulite, les morsures d'animaux, l'abcès dentaire sévère avec une propagation de cellulite

- Infections osseuses et articulaires, en particulier l'ostéomyélite
- Infections intra-abdominales
- Infections génitales féminines.

Prophylaxie contre les infections associées aux interventions chirurgicales majeures chez les adultes, telles que celles impliquant le / la :

- Tractus gastro-intestinal
- Cavité pelvienne
- Tête et cou
- Intervention chirurgicale des voies biliaires.

Une importance particulière devrait être accordée aux directives officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Les doses sont exprimées partout en termes de contenu d'amoxicilline / acide clavulanique, sauf lorsque les doses sont exprimées en termes d'un composant individuel.

La dose d'Acinet Injection qui est sélectionnée pour traiter une infection individuelle devrait prendre en compte :

- Les pathogènes attendus et leur sensibilité probable à des agents antibactériens
- La gravité et le site de l'infection
- L'âge, le poids et la fonction rénale du patient comme indiqué ci-dessous.

L'utilisation d'autres présentations d'Acinet Injection (p.ex. ceux qui fournissent des doses plus élevées d'amoxicilline et / ou des ratios différents d'amoxicilline et d'acide clavulanique) doit être considérée comme nécessaire.

La poudre pour la solution d'Acinet Injection pour injection ou perfusion fournit une dose quotidienne totale de 3000 mg d'amoxicilline et de 600 mg d'acide clavulanique lorsqu'elle est administrée selon les recommandations ci-dessous. S'il est considéré qu'une dose quotidienne plus élevée d'amoxicilline est requise, il est recommandé qu'une formulation intraveineuse alternative d'Acinet Injection soit sélectionnée afin d'éviter l'administration inutile de doses quotidiennes élevées d'acide clavulanique.

La durée du traitement doit être déterminée par la réponse du patient. Certaines infections (p.ex. l'ostéomyélite) nécessitent des périodes de traitement plus longues. Le traitement ne doit pas être prolongé au-delà de 14 jours sans révision.

Une attention doit être prêtée aux lignes directrices locales concernant les fréquences de dosage appropriées pour l'amoxicilline / acide clavulanique.

Adultes et enfants ≥ 40 kg

Pour le traitement des infections :

Acinet Injection 1000 mg/ 200 mg toutes les 8 heures.

Pour la prophylaxie chirurgicale

Pour les procédures d'une durée de moins de 1 heure, la dose recommandée d'Acinet Injection est 1000 mg / 200 mg à 2000 mg / 200 mg administrée à l'induction de l'anesthésie (Les doses de 2000 mg / 200 mg peuvent être obtenues en utilisant une formulation intraveineuse alternative d'Acinet Injection). Pour les procédures d'une durée supérieure à 1 heure, la dose recommandée d'Acinet Injection est de 1000 mg / 200 mg à 2000 mg / 200 mg administrée à l'induction de l'anesthésie, avec jusqu'à 3 doses de 1000 mg / 200 mg en 24 heures. Les signes cliniques d'infection au site d'opération nécessiteront d'un cours normal de traitement postopératoire par voie intraveineuse ou par voie orale.

Enfants < 40 kg

Doses recommandées :

- Enfants âgés de 3 mois et plus : 25 mg/5 mg par kg toutes les 8 heures
- Enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 4 kg : 25 mg/5 mg par kg toutes les 12 heures.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire.

Insuffisance rénale

Les ajustements posologiques sont basés sur le niveau maximal recommandé d'amoxicilline.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine (ClCr) est supérieure à 30 ml/min.

Adultes et enfants ≥ 40 kg ClCr : 10-30 ml/min Dose initiale de 1000 mg/200 mg et ensuite 500 mg/100 mg administrée deux fois par jour ClCr < 10 ml/min Dose initiale de 1000 mg/200 mg et ensuite 500 mg/100 mg administrée toutes les 24 heures Hémodialyse Dose initiale de 1000 mg/200 mg et ensuite suivie par 500 mg/100 mg toutes les 24 heures, plus une dose de 500 mg/100 mg à la fin de la dialyse (comme les concentrations sériques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique sont diminuées)

Enfants < 40 kg

ClCr : 10 à 30 ml/min 25 mg/5 mg par kg administrée toutes les 12 heures ClCr < 10 ml/min 25 mg/5 mg par kg administrée toutes les 24 heures Hémodialyse 25 mg/5 mg par kg administrée toutes les 24 heures, plus une dose de 12,5/2,5 mg par kg à la fin de la dialyse

(comme les concentrations sériques de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique sont diminuées).

Insuffisance hépatique

Doser avec prudence et surveiller la fonction hépatique à des intervalles réguliers.

Mode d'administration

Acinet Injection est pour une utilisation par voie intraveineuse.

Acinet Injection peut être administrée soit par injection intraveineuse lente sur une période de 3 à 4 minutes directement dans une veine ou par l'intermédiaire d'un tube de perfusion ou par perfusion pendant 30 à 40 minutes.

Acinet Injection n'est pas adapté pour les administrations intramusculaires.

Les enfants âgés de moins de 3 mois doivent être administrés Acinet Injection par perfusion uniquement.

Le traitement avec Acinet Injection peut être initié par l'utilisation d'une préparation intraveineuse et complété par une présentation orale appropriée jugée appropriée pour le patient individuel.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'une des pénicillines ou un des excipients
- Antécédent d'une réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (p.ex. anaphylaxie) à un autre agent de la famille des bêta-lactamines (p.ex. céphalosporine, carbapénème ou monobactame).
- Antécédent de jaunisse / insuffisance hépatique à l'amoxicilline / acide clavulanique

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de commencer le traitement avec l'amoxicilline / acide clavulanique, une enquête minutieuse doit être effectuée en ce qui concerne les réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, céphalosporines, ou autres agents bêta-lactamines.

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves et parfois fatales ont été rapportées chez des patients sous traitement avec de la pénicilline. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez des personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité et chez des individus atopiques. Si une réaction allergique se produit, le traitement avec l'amoxicilline / acide clavulanique doit être arrêté et un traitement alternatif approprié institué.

Dans le cas où une infection est prouvée pour être due à un organisme non sensible à l'amoxicilline, il faudrait envisager de passer de l'amoxicilline / acide clavulanique à

l'amoxicilline, conformément aux directives officielles.

Cette présentation d'Acinet Injection peut ne pas être adaptée pour une utilisation quand il y a un risque élevé que les agents pathogènes présumés ont une résistance aux agents bêta-lactamines qui n'est pas médiée par les bêta-lactamases sensibles à l'inhibition par l'acide clavulanique. Comme aucune donnée spécifique pour $T > MIC$ n'est disponible et les données pour les présentations orales comparables sont limitées, cette présentation (sans amoxicilline supplémentaire) peut ne pas être appropriée pour le traitement de *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline.

Des convulsions peuvent se produire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou chez ceux recevant des doses élevées.

La combinaison d'amoxicilline / acide clavulanique doit être évitée si une mononucléose infectieuse est soupçonnée car l'apparition d'une éruption morbilliforme a été associée à cette condition suite à l'utilisation de l'amoxicilline.

L'utilisation concomitante d'allopurinol et d'amoxicilline pendant le traitement peut augmenter la probabilité de réactions allergiques cutanées.

Une utilisation prolongée peut parfois entraîner la prolifération d'organismes non-sensibles.

L'apparition d'un érythème généralisé fébrile associé à une pustule lors de l'initiation du traitement peut être un symptôme de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Cette réaction nécessite l'arrêt d'Acinet Injection et contre-indique toute administration ultérieure d'amoxicilline.

La combinaison d'amoxicilline / acide clavulanique doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique.

Les événements hépatiques ont été rapportés principalement chez les hommes et chez les patients âgés et peuvent être associés à un traitement prolongé. Ces événements ont été très rarement rapportés chez les enfants. Dans toutes les populations, les signes et les symptômes se produisent généralement pendant ou peu après le traitement, mais dans certains cas, peuvent ne pas se manifester jusqu'à plusieurs semaines après que le traitement ait cessé. Ils sont généralement réversibles. Les événements hépatiques peuvent être graves et dans des circonstances extrêmement rares, des décès ont été rapportés. Ils se sont presque toujours produits chez des patients atteints d'une maladie sous-jacente grave ou chez ceux qui prenaient des médicaments concomitants connus pour avoir un potentiel d'effets hépatiques.

Une colite associée aux antibiotiques a été rapportée avec presque tous les agents antibactériens, y compris l'amoxicilline et la sévérité peut varier de bénin à pouvant mettre la vie en danger. Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui

présentent une diarrhée pendant ou après l'administration de tout antibiotique. Si une colite associée aux antibiotiques se produit, Acinet Injection doit être immédiatement interrompu, un médecin doit être consulté et un traitement approprié initié. Les médicaments antiperistaltiques sont contre-indiqués dans cette situation.

L'évaluation périodique des fonctions du système des organes; y compris les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique, est conseillée pendant une thérapie prolongée.

Un prolongement du temps de prothrombine a rarement été rapporté chez les patients recevant la combinaison d'amoxicilline / acide clavulanique. Une surveillance appropriée doit être effectuée lorsque des anticoagulants sont prescrits de manière concomitante. Des ajustements dans la dose des anticoagulants oraux peuvent être nécessaires pour maintenir le niveau d'anticoagulation désiré. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale, la dose doit être ajustée en fonction du degré de l'insuffisance.

Chez les patients avec une production d'urine réduite, une cristallurie a été très rarement observée, surtout avec un traitement parentéral. Lors de l'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et un débit urinaire adéquat afin de réduire la possibilité d'une cristallurie liée à l'amoxicilline. Chez les patients avec des cathéters pour la vessie, un contrôle régulier de la perméabilité doit être maintenu.

Pendant le traitement avec l'amoxicilline, des méthodes enzymatiques de glucose-oxydase doivent être utilisés chaque fois qu'un test est effectué pour vérifier la présence de glucose dans l'urine car des résultats faussement positifs peuvent se produire avec des méthodes non enzymatiques.

La présence d'acide clavulanique dans Acinet Injection peut provoquer une liaison non spécifique des IgG et de l'albumine par les membranes des globules rouges conduisant à un résultat de test de Coombs faussement positif.

Il y a eu des rapports de résultats de test positifs en utilisant le test Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA chez des patients recevant la combinaison d'amoxicilline / acide clavulanique qui ont ensuite été trouvés ne pas avoir d'infection par Aspergillus. Des réactions croisées avec des polysaccharides et polyfuranoses non Aspergillus ont été rapportés avec le test Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA. Par conséquent, les résultats positifs des tests chez les patients recevant la combinaison d'amoxicilline / acide clavulanique doivent être interprétés avec prudence et confirmés par d'autres méthodes de diagnostic.

Ce médicament contient 31,5 mg (1,4 mmol) de sodium par flacon. Ceci doit être pris en considération par les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

Ce médicament contient 19,6 mg (0,5 mmol) de potassium par flacon. Ceci doit être pris en

considération par les patients ayant une fonction rénale réduite ou les patients suivant un régime contrôlé en potassium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Anticoagulants oraux

Des anticoagulants oraux et des antibiotiques de la famille des pénicillines ont été largement utilisés dans la pratique sans aucun rapport d'interaction. Cependant, dans la littérature, il y a des cas d'augmentation du rapport international normalisé chez les patients maintenus sur acénocoumarol ou de la warfarine et qui ont été prescrits de l'amoxicilline. Si une co-administration est nécessaire, le temps de prothrombine et le rapport international normalisé doivent être surveillés attentivement avec l'ajout ou le retrait de l'amoxicilline. De plus, des ajustements posologiques peuvent être nécessaires pour les anticoagulants oraux.

Méthotrexate

Les pénicillines peuvent réduire l'excrétion du méthotrexate provoquant une augmentation potentielle de la toxicité.

Probénécide

L'utilisation concomitante de probénécide est déconseillée. Le probénécide diminue la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'utilisation concomitante de probénécide peut entraîner une augmentation et un prolongement des niveaux d'amoxicilline de sang, mais pas ceux de l'acide clavulanique.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études animales ne révèlent pas d'effets nuisibles directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire / fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Les données limitées sur l'utilisation de l'amoxicilline / acide clavulanique pendant la grossesse chez les humains n'indiquent pas un risque accru de malformations congénitales. Dans une étude unique menée chez des femmes souffrant d'une rupture prématurée des membranes fœtales préterme, il a été rapporté que le traitement prophylactique avec la combinaison d'amoxicilline / acide clavulanique peut être associé à un risque accru d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés. L'utilisation doit être évitée pendant la grossesse, à moins si considérée comme essentielle par le médecin.

Allaitement

Les deux substances sont excrétées dans le lait maternel (on ne sait rien des effets de l'acide

clavulanique sur le nourrisson allaité). Par conséquent, une diarrhée et une infection fongique des membranes muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité, donc l'allaitement devra peut être être interrompu. La combinaison d'amoxicilline / acide clavulanique doit être utilisée uniquement pendant l'allaitement après l'évaluation du rapport bénéfice / risque par le médecin responsable.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été effectuée. Cependant, des effets indésirables peuvent se produire (p.ex des réactions allergiques, vertiges, convulsions), qui peuvent influencer la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables du médicament qui sont les plus fréquemment rapportés (EIM) sont les diarrhées, les nausées et les vomissements.

Les EIM dérivés des études cliniques et de la surveillance post-commercialisation avec l'amoxicilline / acide clavulanique, triés par classement des systèmes organiques de MedDRA, sont énumérés ci-dessous.

Les terminologies suivantes ont été utilisées afin de classer l'apparition d'effets indésirables.

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles) Infections et infestations Candidoses cutanéomuqueuses Fréquent Prolifération des organismes non-sensibles Fréquence indéterminée Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

Leucopénie réversible (y compris neutropénie) Rare Thrombopénie Rare Agranulocytose réversible Fréquence indéterminée Anémie hémolytique Fréquence indéterminée Prolongement du temps de saignement et du temps de prothrombine Fréquence indéterminée Troubles du système immunitaire Œdème angioneurotique Fréquence indéterminée Anaphylaxie Fréquence indéterminée Syndrome ressemblant à la maladie sérique Fréquence indéterminée Vascularite d'hypersensibilité Fréquence indéterminée Troubles du système nerveux Étourdissements Peu fréquent Maux de tête Peu fréquent Convulsions Fréquence

indéterminée Troubles vasculaires Thrombophlébite Rare Troubles gastro-intestinaux
Diarrhées Fréquent Nausées Peu fréquent Vomissements Peu fréquent Indigestion Peu fréquent
Colite associée aux antibiotiques Fréquence indéterminée Troubles hépatobiliaires
Augmentation des taux d'ASAT et / ou d'ALAT Peu fréquent Hépatite Fréquence indéterminée
Ictère cholestatique Fréquence indéterminée Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés
Éruption cutanée Peu fréquent Prurit Peu fréquent Urticaire Peu fréquent Érythème
polymorphe Rare Syndrome de Stevens-Johnson Fréquence indéterminée Nécrolyse
épidermique toxique Fréquence indéterminée Dermate exfoliative bulleuse Fréquence
indéterminée Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) Fréquence indéterminée
Troubles rénaux et urinaires Néphrite interstitielle Fréquence indéterminée Cristallurie⁸
Fréquence indéterminée

4.9 Surdosage

Symptômes et signes d'un surdosage

Des symptômes gastro-intestinaux et un déséquilibre hydro-électrolytique peuvent être évidents. Une cristallurie associée à l'amoxicilline, conduisant à une insuffisance rénale dans certains cas, a été observée.

Des convulsions peuvent se produire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou chez ceux recevant des doses élevées.

L'amoxicilline a été rapportée pour se précipiter dans les cathéters pour la vessie, principalement après l'administration intraveineuse de fortes doses. Un contrôle régulier de la perméabilité doit être maintenu.

Traitement d'intoxication

Les symptômes gastro-intestinaux peuvent être traités symptomatiquement, avec attention portée à l'équilibre hydrique et électrolytique.

L'amoxicilline et l'acide clavulanique peuvent être éliminés de la circulation par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaco-thérapeutique : Combinaisons de pénicillines, y compris des inhibiteurs de bêta-lactamase

Mode d'action

L'amoxicilline est une pénicilline semi-synthétique (antibiotique bêta-lactame) qui inhibe une ou plusieurs enzymes (souvent appelées protéines fixatrices de pénicilline, PFP) dans la voie

biosynthétique du peptidoglycane bactérien, qui est une composante structurelle intégrale de la paroi cellulaire bactérienne. L'inhibition de la synthèse du peptidoglycane conduit à l'affaiblissement de la paroi cellulaire, ce qui est généralement suivie par une lyse cellulaire et la mort.

L'amoxicilline est sensible à la dégradation par les bêta-lactamases produites par des bactéries résistantes et donc le spectre d'activité de l'amoxicilline seule ne comprend pas les organismes qui produisent ces enzymes.

L'acide clavulanique est un bêta-lactame structurellement apparenté aux pénicillines. Il inactive certaines enzymes bêta-lactamases empêchant ainsi l'inactivation de l'amoxicilline. L'acide clavulanique seul n'exerce aucun effet antibactérien cliniquement utile.

Relations PK/PD

Le temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice ($T > MIC$) est considérée comme le principal facteur déterminant de l'efficacité de l'amoxicilline.

Mécanismes de résistance

Les deux principaux mécanismes de résistance à l'amoxicilline / acide clavulanique sont :

- L'inactivation par les bêta-lactamases bactériennes qui sont elles-mêmes pas inhibées par l'acide clavulanique, y compris la classe B, C et D.
- Les modifications de PFP, qui réduisent l'affinité de l'agent antibactérien pour la cible.

L'imperméabilité des bactéries ou des mécanismes de pompe d'efflux peut provoquer ou contribuer à la résistance bactérienne, en particulier chez les bactéries Gram-négatives.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les résultats pharmacocinétiques pour des études dans lesquelles la combinaison d'amoxicilline / acide clavulanique a été administré à des groupes de volontaires sains, que soit 500 mg / 100 mg ou 1000 mg / 200 mg administrée par injection intraveineuse en bolus, sont présentés ci-dessous.

Distribution

Environ 25% de l'acide clavulanique plasmatique totale et 18% de l'amoxicilline plasmatique totale sont liées aux protéines. Le volume apparent de distribution est d'environ 0,3-0,4 l/kg pour l'amoxicilline et d'environ 0,2 l/kg pour l'acide clavulanique.

Après administration par voie intraveineuse, l'amoxicilline et l'acide clavulanique ont été trouvés dans la vésicule biliaire, le tissu abdominal, la peau, la graisse, les tissus musculaires, les fluides péritonéale et synovial, la bile et le pus. L'amoxicilline n'est pas distribuée pas de

manière adéquate dans le liquide céphalo-rachidien.

Il n'existe aucune preuve de rétention tissulaire importante de matière dérivée du médicament pour chaque composant dans les études sur les animaux. L'amoxicilline, comme la plupart des pénicillines, peut être détectée dans le lait maternel. Des quantités infimes d'acide clavulanique peuvent également être détectées dans le lait maternel.

Biotransformation

L'amoxicilline est partiellement excrétée dans l'urine sous forme d'acide pénicilloïque inactif en quantité équivalente à jusqu'à 10 à 25% de la dose initiale. L'acide clavulanique est largement métabolisé chez l'homme et éliminé dans les urines et les fèces et en dioxyde de carbone dans l'air expiré.

Élimination

La principale voie d'élimination de l'amoxicilline est par le rein, alors que pour l'acide clavulanique, elle est par les mécanismes rénaux et non rénaux.

L'amoxicilline / acide clavulanique a une demi-vie d'élimination moyenne d'environ une heure et une clairance totale moyenne d'environ 25 l/h chez les sujets sains. Environ 60 à 70% de l'amoxicilline et environ 40 à 65% de l'acide clavulanique sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée au cours des 6 premières heures après l'administration unique d'une injection intraveineuse en bolus de 500/100 mg ou 1000/200 mg. Diverses études ont montré l'excrétion urinaire pour être entre 50-85% pour l'amoxicilline et entre 27-60% pour l'acide clavulanique sur une période de 24 heures. Dans le cas de l'acide clavulanique, la plus grande quantité de médicament est éliminée au cours des 2 premières heures après l'administration.

L'utilisation concomitante de probénécide retarde l'excrétion de l'amoxicilline mais ne retarde pas l'excrétion rénale de l'acide clavulanique.

Âge

La demi-vie d'élimination de l'amoxicilline est similaire pour les enfants âgés d'environ 3 mois à 2 ans ainsi que les enfants plus âgés et les adultes. Pour les très jeunes enfants (y compris les nouveau-nés prématurés) dans la première semaine de vie, l'intervalle d'administration ne doit pas dépasser l'administration de deux fois par jour en raison de l'immaturité de la voie d'élimination rénale. Parce que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale réduite, il convient de veiller au choix de la dose, et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

Insuffisance rénale

La clairance sérique totale de l'amoxicilline / acide clavulanique diminue proportionnellement avec la diminution de la fonction rénale. La réduction de la clairance du médicament est plus

prononcée pour l'amoxicilline que pour l'acide clavulanique, étant donné qu'une plus grande proportion d'amoxicilline est excrétée par voie rénale. Les doses prescrites pour l'insuffisance rénale doivent donc prévenir une accumulation excessive d'amoxicilline tout en maintenant des niveaux adéquats d'acide clavulanique.

Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'une insuffisance hépatique doivent être dosés avec prudence et la fonction hépatique doit être surveillée à des intervalles réguliers.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour les humains sur la base des études de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et de toxicité pour la reproduction.

Les études de toxicité à doses répétées effectuées chez des chiens avec l'amoxicilline / acide clavulanique démontrent une irritation gastrique et des vomissements, ainsi qu'une langue décolorée.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été effectuée avec Acinet ou ses composants.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Not applicable

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Acinet ne doit pas être mélangé avec des produits sanguins, d'autres fluides protéiniques tels que des hydrolyses de protéines ou avec des émulsions lipidiques intraveineuses. Si prescrit en concomitance avec un aminoglycoside, les antibiotiques ne devraient pas être mélangés dans la seringue, dans le récipient de liquide pour injection par voie intraveineuse ou dans l'ensemble fourni à cause de la perte d'activité de l'aminoglycoside dans ces conditions.

Les solutions Acinet ne doivent pas être mélangées avec des perfusions contenant du glucose, du dextrane ou du bicarbonate

6.3 Durée de conservation

Poudre dans des flacons

2 ans

Flacons reconstitués (pour injection intraveineuse)

La solution reconstituée (1 flacon avec 20 ml d'eau pour injection BP) doit être utilisée ou diluée immédiatement, dans les 20 minutes.

Diluée pour perfusion intraveineuse

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 2-3 heures à 25°C, ou 8 heures à 5°C. D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et diluée (1 flacon reconstitué dans un volume minimum de 100 ml de liquide de perfusion) doit être utilisée immédiatement.

Les perfusions intraveineuses d'amoxicilline / acide clavulanique peuvent être administrées dans une gamme de différents fluides intraveineux. Les concentrations d'antibiotiques satisfaisantes sont conservées à 5°C et à température ambiante (25°C) dans les volumes recommandés pour les liquides de perfusions suivantes. Si reconstituée et maintenue à température ambiante (25°C), les perfusions doivent être terminées dans les délais indiqués dans le tableau ci-dessous. Perfusion intraveineuse Période de stabilité à 25°C Eau pour Injection Ph. Eur. 3 heures 0,9% p/v perfusion intraveineuse de chlorure de sodium (9 mg/ml) 3 heures Composé de chlorure de sodium pour injection 1959 (Ringer) 2 heures Composé de lactate de sodium pour perfusion intraveineuse (Ringer-Lactate: Hartmann) 2 heures 0,3% p/v Chlorure de potassium et 0,9% p/v Chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse (3 mg/ml et 9 mg/ml) 2 heures

Pour une conservation à 5°C, les solutions reconstituées d'Acinet IV peuvent être ajoutées aux poches de perfusion pré-réfrigérées contenant soit de l'Eau pour Injection Ph. Eur. ou du chlorure de sodium BP (0,9 p/v), qui peut être conservé pendant une période allant jusqu'à 8 heures. Par la suite, la perfusion doit être administrée immédiatement après avoir atteint la température ambiante.

La stabilité des solutions Acinet IV dépend de la concentration. Dans le cas où l'utilisation de solutions plus concentrées est nécessaire, la période de stabilité doit être ajustée en conséquence.

Acinet IV est moins stable dans les perfusions contenant du glucose, du dextrane ou du bicarbonate. Les solutions reconstituées d'amoxicilline / acide clavulanique peuvent être injectées dans le tube de perfusion sur une période de 3 à 4 minutes. Toute solution d'antibiotique résiduelle doit être jetée.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans un endroit sec, en dessous de 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un unique flacon en verre transparent avec deux ampoules d'Eau Stérilisée pour Injection BP de 10 ml emballé dans une boîte en carton unitaire imprimé recto-verso et accompagné d'une notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pour un usage unique seulement. Jeter toute solution inutilisée.

La reconstitution / dilution doit être effectuée dans des conditions aseptiques. La solution doit être inspectée visuellement pour tout signe de particule et de décoloration avant l'administration. La solution ne doit être utilisée que si la solution est claire et exempte de particules.

Tout médicament inutilisé ou déchet dérivé d'un médicament doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Préparation de solutions pour injection intraveineuse

L'Eau pour Injection BP est le solvant normal. Acinet 1000 mg/200 mg doit être dissous dans 20 ml de solvant. Cela permet d'obtenir environ 20,9 ml de solution pour une utilisation à dose unique. Une coloration rose transitoire peut ou non se développer pendant la reconstitution. Les solutions reconstituées sont normalement incolores ou d'une couleur jaune paille pâle.

Acinet doit être administré dans les 20 minutes suivant la reconstitution.

Préparation de solutions pour perfusion intraveineuse

Les flacons Acinet ne sont pas adaptés pour un usage à doses multiples.

Acinet doit être reconstitué comme décrit ci-dessus pour l'injection. Sans tarder, la solution reconstituée doit être ajoutée à 100 ml de liquide de perfusion en utilisant une mini poche ou burette en ligne.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Cachet Pharmaceuticals Pvt. Ltd

415, Shah Nahar Industrial Estate,

Dr. E. Moses Road, Worli, Mumbai-400 018,

Maharashtra, Inde.

8. Numéro(s) de l'autorisation de mise sur le marché

Sans objet.

9. Date de première autorisation / de renouvellement de l'autorisation

Sans objet.

10. Date de révision du texte

Sans objet.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

a) Product Name: ACINET INJECTION 1.2G
(Co-Amoxiclav for Injection BP)

b) Strength of drug product: 1.2 gm/vial

c) Pharmaceutical Dosage Form: Powder for Injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Composition:

Each vial contains:

Amoxicillin Sodium BP

Equivalent to Amoxicillin1 gm

Clavulanate Potassium BP

Equivalent to Clavulanic Acid0.2 gm

Batch Size: 10000 vials**

Composition	Specification	Label claim per Vial (gm)
Amoxicillin Sodium	BP	1000 mg
Potassium Clavulanate	BP	200 mg

Note:

1. Standard quantity has been calculated based on Assay of 'as is' basis as Raw material.
2. Shelf life of the batch will be 24 months or equal to the shelf- life of Amoxicillin Sodium & Potassium Clavulanate For Injection (Sterile) is used.

CALCULATION :

Calculation of fill weight:-

$$= \left[\frac{\text{Label Claim of Amoxicillin} \times 100}{\text{Assay such basis}} \right] + \left[\frac{\text{Label Claim of Clavulanate} \times 100}{\text{Assay such basis}} \right]$$

2

$$= \left[\frac{1000 \times 100}{\text{-----}} \right] + \left[\frac{200 \times 100}{\text{-----}} \right]$$

$$\begin{array}{r}
 74 \qquad \qquad 14 \\
 \hline
 2 \\
 \\
 = \frac{1351.4 \text{ mg} + 1428.6 \text{ mg}}{2} \\
 \\
 = 1390 \text{ mg.}
 \end{array}$$

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for injection.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Acinet Injection is indicated for the treatment of the following infections in adults and children:

- Severe infections of the ear, nose and throat (such as mastoiditis, peritonsillar infections, epiglottitis, and sinusitis when accompanied by severe systemic signs and symptoms)
- Acute exacerbations of chronic bronchitis (adequately diagnosed)
- Community acquired pneumonia
- Cystitis
- Pyelonephritis
- Skin and soft tissue infections in particular cellulitis, animal bites, severe dental abscess with spreading cellulitis
- Bone and joint infections, in particular osteomyelitis
- Intra-abdominal infections
- Female genital infections.

Prophylaxis against infections associated with major surgical procedures in adults, such as those involving the:

- Gastrointestinal tract
- Pelvic cavity
- Head and neck
- Biliary tract surgery.

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

Doses are expressed throughout in terms of amoxicillin/Clavulanic acid content except when doses are stated in terms of an individual component.

The dose of Acinet Injection that is selected to treat an individual infection should take into account:

- The expected pathogens and their likely susceptibility to antibacterial agents
- The severity and the site of the infection
- The age, weight and renal function of the patient as shown below.

The use of alternative presentations of Acinet Injection (e.g. those that provide higher doses of amoxicillin and/or different ratios of amoxicillin to Clavulanic acid) should be considered as necessary.

This Acinet Injection powder for solution for injection or infusion provides a total daily dose of 3000 mg amoxicillin and 600 mg Clavulanic acid when administered as recommended below. If it is considered that a higher daily dose of amoxicillin is required it is recommended that an alternative intravenous formulation of Acinet Injection is selected in order to avoid administration of unnecessarily high daily doses of Clavulanic acid.

The duration of therapy should be determined by the response of the patient. Some infections (e.g. osteomyelitis) require longer periods of treatment. Treatment should not be extended beyond 14 days without review.

Consideration should be given to local guidelines on appropriate dosing frequencies for amoxicillin/clavulanic acid.

Adults and children ≥ 40 kg

For treatment of infections:

Acinet Injection 1000 mg/ 200 mg every 8 hours.

For surgical prophylaxis

For procedures less than 1 hour in duration, the recommended dose of Acinet Injection is 1000 mg/200 mg to 2000 mg/200 mg given at induction of anaesthesia (Doses of 2000 mg/200 mg can be achieved by using an alternative intravenous formulation of Acinet Injection). For procedures greater than 1 hour in duration, the recommended dose of Acinet Injection is 1000 mg/200 mg to 2000 mg/200 mg given at induction of anaesthesia, with up to 3 doses of 1000 mg/200 mg in 24 hours. Clear clinical signs of infection at operation will require a normal course of intravenous or oral therapy post-operatively.

Children < 40 kg

Recommended doses:

- Children aged 3 months and over: 25 mg/5 mg per kg every 8 hours
- Children aged less than 3 months or weighing less than 4 kg: 25 mg/5 mg per kg every 12 hours.

Elderly

No dose adjustment is considered necessary.

Renal impairment

Dose adjustments are based on the maximum recommended level of amoxicillin.

No dose adjustment is required in patients with creatinine clearance (CrCl) greater than 30 ml/min.

Adults and children ≥ 40 kg CrCl: 10-30 ml/min Initial dose of 1000 mg/200 mg and then 500 mg/100 mg given twice daily CrCl < 10 ml /min Initial dose of 1000 mg/200 mg and then 500 mg/100 mg given every 24 hours Haemodialysis Initial dose of 1000 mg/200 mg and then followed by 500 mg/100 mg every 24 hours, plus a dose of 500 mg/100 mg at the end of dialysis (as serum concentrations of both amoxicillin and clavulanic acid are decreased)

Children < 40 kg

CrCl: 10 to 30 ml/min 25 mg/5 mg per kg given every 12 hours CrCl < 10 ml /min 25 mg/5 mg per kg given every 24 hours Haemodialysis 25 mg/5 mg per kg given every 24 hours, plus a dose of 12.5 mg/2.5 mg per kg at the end of dialysis (as serum concentrations of both amoxicillin and clavulanic acid are decreased).

Hepatic impairment

Dose with caution and monitor hepatic function at regular intervals.

Method of administration

Acinet Injection is for intravenous use.

Acinet Injection may be administered either by slow intravenous injection over a period of 3 to 4 minutes directly into a vein or via a drip tube or by infusion over 30 to 40 minutes.

Acinet Injection is not suitable for intramuscular administration.

Children aged less than 3 months should be administered Acinet Injection by infusion only.

Treatment with Acinet Injection may be initiated by the use of an intravenous preparation and completed with an appropriate oral presentation as considered appropriate for the individual patient.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances, to any of the penicillin's or to any of the excipients

- History of a severe immediate hypersensitivity reaction (e.g. anaphylaxis) to another beta-lactam agent (e.g. a cephalosporin, carbapenem or monobactam)
- History of jaundice/hepatic impairment due to amoxicillin/Clavulanic acid.

4.4 Special warnings and precautions for use

Before initiating therapy with amoxicillin/clavulanic acid, careful enquiry should be made concerning previous hypersensitivity reactions to penicillins, cephalosporins, or other beta-lactam agents.

Serious and occasionally fatal hypersensitivity (anaphylactoid) reactions have been reported in patients on penicillin therapy. These reactions are more likely to occur in individuals with a history of penicillin hypersensitivity and in atopic individuals. If an allergic reaction occurs, amoxicillin/clavulanic acid therapy should be discontinued and appropriate alternative therapy instituted.

In the case that an infection is proven to be due to an amoxicillin-susceptible organisms(s) then consideration should be given to switching from amoxicillin/clavulanic acid to amoxicillin in accordance with official guidance.

This presentation of Acinet Injection may not be suitable for use when there is a high risk that the presumptive pathogens have resistance to beta-lactam agents that is not mediated by beta-lactamases susceptible to inhibition by clavulanic acid. As no specific data for T>MIC are available and the data for comparable oral presentations are borderline, this presentation (without additional amoxicillin) may not be suitable for the treatment of penicillin-resistant *S. pneumoniae*.

Convulsions may occur in patients with impaired renal function or in those receiving high doses.

Amoxicillin/clavulanic acid should be avoided if infectious mononucleosis is suspected since the occurrence of a morbilliform rash has been associated with this condition following the use of amoxicillin.

Concomitant use of allopurinol during treatment with amoxicillin can increase the likelihood of allergic skin reactions.

Prolonged use may occasionally result in overgrowth of non-susceptible organisms.

The occurrence at the treatment initiation of a feverish generalised erythema associated with pustula may be a symptom of acute generalised exanthemous pustulosis (AGEP) This reaction requires Acinet Injection discontinuation and contra-indicates any subsequent administration of amoxicillin.

Amoxicillin/clavulanic acid should be used with caution in patients with evidence of hepatic impairment.

Hepatic events have been reported predominantly in males and elderly patients and may be associated with prolonged treatment. These events have been very rarely reported in children. In all populations, signs and symptoms usually occur during or shortly after treatment but in some cases may not become apparent until several weeks after treatment has ceased. These are usually reversible. Hepatic events may be severe and in extremely rare circumstances, deaths have been reported. These have almost always occurred in patients with serious underlying disease or taking concomitant medications known to have the potential for hepatic effects.

Antibiotic-associated colitis has been reported with nearly all antibacterial agents including amoxicillin and may range in severity from mild to life. Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhoea during or subsequent to the administration of any antibiotics. Should antibiotic-associated colitis occur, Acinet Injection should immediately be discontinued, a physician be consulted and an appropriate therapy initiated. Anti-peristaltic drugs are contra-indicated in this situation.

Periodic assessment of organ system functions; including renal, hepatic and haematopoietic function is advisable during prolonged therapy.

Prolongation of prothrombin time has been reported rarely in patients receiving amoxicillin/clavulanic acid. Appropriate monitoring should be undertaken when anticoagulants are prescribed concomitantly. Adjustments in the dose of oral anticoagulants may be necessary to maintain the desired level of anticoagulation. In patients with renal impairment, the dose should be adjusted according to the degree of impairment.

In patients with reduced urine output crystalluria has been observed very rarely, predominantly with parenteral therapy. During administration of high doses of amoxicillin it is advisable to maintain adequate fluid intake and urinary output in order to reduce the possibility of amoxicillin crystalluria. In patients with bladder catheters, a regular check of patency should be maintained.

During treatment with amoxicillin, enzymatic glucose oxidase methods should be used whenever testing for the presence of glucose in urine because false positive results may occur with non-enzymatic methods.

The presence of clavulanic acid in Acinet Injection may cause a non-specific binding of IgG and albumin by red cell membranes leading to a false positive Coombs test.

There have been reports of positive test results using the Bio-Rad Laboratories Platelia Aspergillus EIA test in patients receiving amoxicillin/clavulanic acid who were subsequently

found to be free of *Aspergillus* infection. Cross-reactions with non-*Aspergillus* polysaccharides and polyfuranoses with Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA test have been reported. Therefore, positive test results in patients receiving amoxicillin/clavulanic acid should be interpreted cautiously and confirmed by other diagnostic methods.

This medicinal product contains 31.5 mg (1.4 mmol) of sodium per vial. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

This medicinal product contains 19.6 mg (0.5 mmol) of potassium per vial. To be taken into consideration by patients with reduced kidney function or patients on a controlled potassium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Oral anticoagulants

Oral anticoagulants and penicillin antibiotics have been widely used in practice without reports of interaction. However, in the literature there are cases of increased international normalised ratio in patients maintained on acenocoumarol or warfarin and prescribed a course of amoxicillin. If co-administration is necessary, the prothrombin time or international normalised ratio should be carefully monitored with the addition or withdrawal of amoxicillin. Moreover, adjustments in the dose of oral anticoagulants may be necessary.

Methotrexate

Penicillins may reduce the excretion of methotrexate causing a potential increase in toxicity.

Probenecid

Concomitant use of probenecid is not recommended. Probenecid decreases the renal tubular secretion of amoxicillin. Concomitant use of probenecid may result in increased and prolonged blood levels of amoxicillin but not of clavulanic acid

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development. Limited data on the use of amoxicillin/Clavulanic acid during pregnancy in humans do not indicate an increased risk of congenital malformations. In a single study in women with preterm, premature rupture of the foetal membrane it was reported that prophylactic treatment with amoxicillin/Clavulanic acid may be associated with an increased risk of

necrotising enterocolitis in neonates. Use should be avoided during pregnancy, unless considered essential by the physician.

Lactation

Both substances are excreted into breast milk (nothing is known of the effects of Clavulanic acid on the breast-fed infant). Consequently, diarrhoea and fungus infection of the mucous membranes are possible in the breast-fed infant, so that breast-feeding might have to be discontinued. Amoxicillin/Clavulanic acid should only be used during breast-feeding after benefit/risk assessment by the physician in charge.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, undesirable effects may occur (e.g. allergic reactions, dizziness, convulsions), which may influence the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

The most commonly reported adverse drug reactions (ADRs) are diarrhoea, nausea and vomiting.

The ADRs derived from clinical studies and post-marketing surveillance with amoxicillin/clavulanic acid, sorted by MedDRA System Organ Class are listed below.

The following terminologies have been used in order to classify the occurrence of undesirable effects.

Very common ($\geq 1/10$)

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Very rare ($< 1/10,000$)

Not known (cannot be estimated from the available data) Infections and infestations

Mucocutaneous candidosis Common Overgrowth of non-susceptible organisms Not known

Blood and lymphatic system disorders

Reversible leucopenia (including neutropenia) Rare Thrombocytopenia Rare Reversible

agranulocytosis Not known Haemolytic anaemia Not known Prolongation of bleeding time and

prothrombin time Not known Immune system disorders Angioneurotic oedema Not known

Anaphylaxis Not known Serum sickness-like syndrome Not known Hypersensitivity vasculitis

Not known Nervous system disorders Dizziness Uncommon Headache Uncommon

Convulsions Not known Vascular disorders Thrombophlebitis Rare Gastrointestinal disorders
Diarrhoea Common Nausea Uncommon Vomiting Uncommon Indigestion Uncommon
Antibiotic-associated colitis Not known Hepatobiliary disorders Rises in AST and/or ALT
Uncommon Hepatitis Not known

Cholestatic jaundice Not known Skin and subcutaneous tissue disorders Skin rash Uncommon
Pruritus Uncommon Urticaria Uncommon Erythema multiforme Rare Stevens-Johnson
syndrome Not known Toxic epidermal necrolysis Not known Bullous exfoliative-dermatitis
Not known Acute generalised exanthemous pustulosis (AGEP) Not known Renal and urinary
disorders Interstitial nephritis Not known Crystalluria⁸ Not known

4.9 Overdose

Symptoms and signs of overdose

Gastrointestinal symptoms and disturbance of the fluid and electrolyte balances may be evident. Amoxicillin crystalluria, in some cases leading to renal failure, has been observed.

Convulsions may occur in patients with impaired renal function or in those receiving high doses.

Amoxicillin has been reported to precipitate in bladder catheters, predominantly after intravenous administration of large doses. A regular check of patency should be maintained.

Treatment of intoxication

Gastrointestinal symptoms may be treated symptomatically, with attention to the water/electrolyte balance.

Amoxicillin/clavulanic acid can be removed from the circulation by haemodialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamics properties

Pharmacotherapeutic group: Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors;

Mode of action

Amoxicillin is semisynthetic penicillin (beta-lactam antibiotic) that inhibits one or more enzymes (often referred to as penicillin-binding proteins, PBPs) in the biosynthetic pathway of bacterial peptidoglycan, which is an integral structural component of the bacterial cell wall. Inhibition of peptidoglycan synthesis leads to weakening of the cell wall, which is usually followed by cell lysis and death.

Amoxicillin is susceptible to degradation by beta-lactamases produced by resistant bacteria and therefore the spectrum of activity of amoxicillin alone does not include organisms which

produce these enzymes.

Clavulanic acid is a beta-lactam structurally related to penicillins. It inactivates some beta-lactamase enzymes thereby preventing inactivation of amoxicillin. Clavulanic acid alone does not exert a clinically useful antibacterial effect.

PK/PD relationship

The time above the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) is considered to be the major determinant of efficacy for amoxicillin.

Mechanisms of resistance

The two main mechanisms of resistance to amoxicillin/Clavulanic acid are:

- Inactivation by those bacterial beta-lactamases that are not themselves inhibited by Clavulanic acid, including class B, C and D.
- Alteration of PBPs, which reduce the affinity of the antibacterial agent for the target.

Impermeability of bacteria or efflux pump mechanisms may cause or contribute to bacterial resistance, particularly in Gram-negative bacteria.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The pharmacokinetic results for studies in which amoxicillin/clavulanic acid was administered to groups of healthy volunteers as either 500 mg/100 mg or 1000 mg/200 mg given as a bolus intravenous injection are presented below.

Distribution

About 25% of total plasma clavulanic acid and 18% of total plasma amoxicillin is bound to protein. The apparent volume of distribution is around 0.3-0.4 l/kg for amoxicillin and around 0.2 l/kg for clavulanic acid.

Following intravenous administration, both amoxicillin and clavulanic acid have been found in gall bladder, abdominal tissue, skin, fat, muscle tissues, synovial and peritoneal fluids, bile and pus. Amoxicillin does not adequately distribute into the cerebrospinal fluid.

From animal studies there is no evidence for significant tissue retention of drug-derived material for either component. Amoxicillin, like most penicillins, can be detected in breast milk. Trace quantities of clavulanic acid can also be detected in breast.

Biotransformation

Amoxicillin is partly excreted in the urine as the inactive penicilloic acid in quantities equivalent to up to 10 to 25% of the initial dose. Clavulanic acid is extensively metabolized in man, and eliminated in urine and faeces and as carbon dioxide in expired air.

Elimination

The major route of elimination for amoxicillin is via the kidney, whereas for clavulanic acid it is by both renal and non-renal mechanisms.

Amoxicillin/clavulanic acid has a mean elimination half-life of approximately one hour and a mean total clearance of approximately 25 l/h in healthy subjects. Approximately 60 to 70% of the amoxicillin and approximately 40 to 65% of the clavulanic acid are excreted unchanged in urine during the first 6 h after administration of a single 500/100 mg or a single 1000/200 mg bolus intravenous injection. Various studies have found the urinary excretion to be 50-85% for amoxicillin and between 27-60% for clavulanic acid over a 24 hour period. In the case of clavulanic acid, the largest amount of drug is excreted during the first 2 hours after administration.

Concomitant use of probenecid delays amoxicillin excretion but does not delay renal excretion of clavulanic acid.

Age

The elimination half-life of amoxicillin is similar for children aged around 3 months to 2 years and older children and adults. For very young children (including preterm newborns) in the first week of life the interval of administration should not exceed twice daily administration due to immaturity of the renal pathway of elimination. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

Renal impairment

The total serum clearance of amoxicillin/clavulanic acid decreases proportionately with decreasing renal function. The reduction in drug clearance is more pronounced for amoxicillin than for clavulanic acid, as a higher proportion of amoxicillin is excreted *via* the renal route. Doses in renal impairment must therefore prevent undue accumulation of amoxicillin while maintaining adequate levels of Clavulanic.

Hepatic impairment

Hepatically impaired patients should be dosed with caution and hepatic function monitored at regular intervals.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data reveal no special hazard for humans based on studies of safety pharmacology, Genotoxicity and toxicity to reproduction.

Repeat dose toxicity studies performed in dogs with amoxicillin/Clavulanic acid demonstrate

gastric irritancy and vomiting, and discoloured tongue.

Carcinogenicity studies have not been conducted with Acinet or its components.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipient(s)

Not Applicable

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

Acinet should not be mixed with blood products, other proteinaceous fluids such as protein hydrolyses or with intravenous lipid emulsions. If prescribed concomitantly with an aminoglycoside, the antibiotics should not be mixed in the syringe, intravenous fluid container or giving set because of loss of activity of the aminoglycoside under these conditions.

Acinet solutions should not be mixed with infusions containing glucose, dextran or bicarbonate

6.3 Shelf life

Powder in vials

2 years

Reconstituted vials (for intravenous injection)

The reconstituted solution (1 vial with 20 ml of Water for Injections BP) should be used or diluted immediately, within 20 minutes.

Diluted for intravenous infusion

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 2-3 hours at 25°C, or 8 hours at 5°C. From a microbiological point of view, the reconstituted and diluted solution (1 reconstituted vial in a minimum volume of 100 ml of infusion fluid) should be used immediately.

Intravenous infusions of amoxicillin/Clavulanic acid may be given in a range of different intravenous fluids. Satisfactory antibiotic concentrations are retained at 5 °C and at room temperature (25°C) in the recommended volumes of the following infusion fluids. If reconstituted and maintained at room temperature (25°C), infusions should be completed within the times stated in the table below. Intravenous infusion Stability period at 25°C Water for Injection Ph.Eur. 3 hours 0.9% w/v Sodium Chloride intravenous infusion (9 mg/ml) 3 hours Compound Sodium Chloride Injection 1959 (Ringer's) 2 hours Compound Sodium

Lactate Intravenous Infusion (Ringer-Lactate:Hartmann's) 2 hours 0.3% w/v Potassium Chloride and 0.9% w/v Sodium Chloride Intravenous Infusion (3 mg/ml and 9 mg/ml) 2 hours For storage at 5°C, reconstituted solutions of Acinet IV may be added to pre-refrigerated infusion bags containing either Water for Injection Ph. Eur. or sodium chloride BP (0.9% w/v), which may be stored for up to 8 hours. Thereafter, the infusion should be administered immediately after reaching room temperature.

The stability of Acinet IV solutions is concentration dependent. In the event that the use of more concentrated solutions is required, the stability period should be adjusted accordingly.

Acinet IV is less stable in infusions containing glucose, dextran or bicarbonate. Reconstituted solutions of amoxicillin/Clavulanic acid may be injected into the drip tubing over a period of 3 to 4 min. Any residual antibiotic solution should be discarded

6.4 Special precautions for storage

Store in a dry place, below 30°C.

6.5 Nature and contents of container

A single Clear, transparent glass vial with two 10 ml ampoules of Sterilised Water for Injections BP packed in a unit printed duplex board carton along with a package insert.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

For single use only. Discard any unused solution.

The reconstitution/dilution is to be made under aseptic conditions. The solution is to be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. The solution should only be used if the solution is clear and free from particles.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Preparation of solutions for intravenous injection

Water for Injection BP is the normal solvent. Acinet 1000 mg/200 mg should be dissolved in 20 ml of solvent. This yields approximately 20.9 ml of solution for single-dose use. A transient pink colouration may or may not develop during reconstitution. Reconstituted solutions are normally colourless or a pale straw colour.

Acinet should be administered within 20 min of reconstitution.

Preparation of solutions for intravenous infusion

Acinet vials are not suitable for multi-dose use.

Acinet should be reconstituted as described above for injection. Without delay the reconstituted solution should be added to 100 ml of infusion fluid using a mini bag or in-line burette.

7. Marketing Authorization Holder

Cachet Pharmaceuticals Pvt. Ltd

415, Shah Nahar Industrial Estate,
Dr. E. Moses Road, Worli, Mumbai-400 018,
Maharashtra, India.

8. Marketing Authorization Number(S)

Not applicable.

9. Date of first authorization/renewal of the authorization

17.02.2020

10. Date of revision of the text

26.10.2023