

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer 500 mg/125 mg compresse rivestite con film
Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer 875 mg/125 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer 500 mg/125 mg compresse rivestite con film.
Ciascuna compressa rivestita con film contiene amoxicillina triidrato equivalente a 500 mg di amoxicillina e potassio clavulanato equivalente a 125 mg di acido clavulanico.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer 875 mg/125 mg compresse rivestite con film.
Ciascuna compressa rivestita con film contiene amoxicillina triidrato equivalente a 875 mg di amoxicillina e potassio clavulanato equivalente a 125 mg di acido clavulanico.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer 500 mg/125 mg sono compresse rivestite con film, bianche, ovali, con impresso 'A' su un lato e '64' sull'altro.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer 875 mg/125 mg sono compresse rivestite con film, bianche, a forma di capsula, con impresso 'A' su un lato e sull'altro '6' e '5' divisi da una linea di incisione. La linea di incisione sulla compressa serve per agevolare la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.1):

- Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)
- Otite media acuta
- Esacerbazione acuta di bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)
- Polmonite acquisita in comunità
- Cistite
- Pielonefrite
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli, in particolare cellulite, morsi di animali, gravi ascessi dentali con cellulite diffusa.
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni, in particolare osteomielite.

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'appropriato utilizzo degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le dosi sono espresse in contenuto di amoxicillina e acido clavulanico eccetto quando sono indicate su un singolo componente.

Per trattare un'infezione individuale nella scelta della dose di Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer devono essere presi in considerazione:

- Gli agenti patogeni sospetti e la loro probabile sensibilità agli agenti antibatterici (vedere paragrafo 4.4).
- La gravità e il sito di infezione.
- L'età, il peso e la funzionalità renale del paziente, come riportato di seguito.

L'utilizzo di preparati alternativi di amoxicillina e acido clavulanico (quali quelli che forniscono dosi di amoxicillina maggiori e/o differente rapporto di amoxicillina rispetto all'acido clavulanico) deve essere preso in considerazione, se ritenuto necessario (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

Compresse rivestite con film da 500 mg/125 mg:

Negli adulti e bambini ≥ 40 kg, con questa formulazione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer, quando somministrata come raccomandato di seguito, si fornisce una dose giornaliera totale di 1.500 mg di amoxicillina e 375 mg di acido clavulanico. Nei bambini < 40 kg, con questa formulazione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer, quando somministrata come raccomandato di seguito, si fornisce una dose massima giornaliera di 2.400 mg di amoxicillina e 600 mg di acido clavulanico. Se si ritiene necessaria una dose giornaliera maggiore di amoxicillina, si raccomanda l'utilizzo di altre preparazioni di amoxicillina e acido clavulanico per evitare la somministrazione di dosi giornaliere alte non necessarie di acido clavulanico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Compresse rivestite con film da 875 mg/125 mg:

Per adulti e bambini ≥ 40 kg, con questa formulazione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer, quando somministrata come raccomandato di seguito, si fornisce una dose giornaliera totale di 1.750 mg di amoxicillina e 250 mg di acido clavulanico per un regime di dosaggio di due somministrazioni al giorno e 2.625 mg di amoxicillina e 375 mg di acido clavulanico per un regime di dosaggio di tre somministrazioni al giorno, come raccomandato di seguito. Nei bambini < 40 kg, con questa formulazione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer, quando somministrata come raccomandato di seguito, si fornisce una dose massima giornaliera di 1.000-2.800 mg di amoxicillina e 143-400 mg di acido clavulanico. Se si ritiene necessaria una dose giornaliera maggiore di amoxicillina, si raccomanda l'utilizzo di altre preparazioni di amoxicillina e acido clavulanico per evitare la somministrazione di dosi giornaliere alte non necessarie di acido clavulanico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La durata della terapia deve essere determinata in base alla risposta del paziente. Alcune infezioni (quali osteomielite) richiedono periodi di trattamento prolungati. Il trattamento non deve superare i 14 giorni senza previa rivalutazione (vedere paragrafo 4.4 riguardo alla terapia prolungata).

Compresse rivestite con film da 500 mg/125 mg:

Adulti e bambini ≥ 40 kg

Una dose da 500 mg/125 mg assunta tre volte il giorno.

Bambini < 40 kg

Da 20 mg/5 mg/kg/die a 60 mg/15 mg/kg/die presi in tre dosi separate.

Non sono disponibili dati clinici sulle dosi di amoxicillina e acido clavulanico nelle formulazioni 4:1 che superano i 40 mg/10 mg/kg/die nei bambini al di sotto dei 2 anni.

Anziani

Non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione renale

L'aggiustamento della dose viene effettuato in base al livello massimo raccomandato di amoxicillina. Non è richiesto alcun aggiustamento nei pazienti con clearance della creatinina (CrCl) maggiore di 30 ml/min.

Adulti e bambini \geq 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	500 mg/125 mg due volte al giorno
CrCl < 10 ml/min	500 mg/125 mg una volta al giorno
Emodialisi	500 mg/125 mg ogni 24 ore, piú 500 mg/125 mg durante la dialisi, da ripetere alla fine della dialisi (appena le concentrazioni sieriche di amoxicillina e acido clavulanico decrescono)

Bambini < 40 kg

CrCl: 10-30 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg due volte al giorno (massimo 500 mg/125 mg due volte al giorno)
CrCl < 10 ml/min	15 mg/3,75 mg/kg in singola dose giornaliera (massimo 500 mg/125 mg)
Emodialisi	15 mg/3,75 mg/kg una volta al giorno Prima dell'emodialisi 15 mg/3,75 mg/kg. Al fine di ristabilire i livelli di farmaco in circolo, devono essere somministrati 15 mg/3,75 mg/kg al termine dell'emodialisi.

Compresse rivestite con film da 875 mg/125 mg:

Adulti e bambini $>$ 40 kg

Dosi raccomandate:

- Dose standard – (per tutte le indicazioni): 875 mg/125 mg due volte al giorno
- Dose maggiore – (particolarmente per infezioni quali otite media, sinusite, infezioni del tratto respiratorio inferiore e infezioni del tratto urinario): 875 mg/125 mg tre volte al giorno.

Bambini < 40 kg

Dosi raccomandate:

- Da 25 mg/3,6 mg/kg/die a 45 mg/6,4 mg/kg/die somministrati in due dosi separate.
- Dosi fino a 70 mg/10 mg/kg/die, somministrate in due volte, devono essere prese in considerazione per alcune infezioni (quali otite media, sinusite e infezioni del tratto respiratorio inferiore).

Non sono disponibili dati clinici su dosaggi di amoxicillina e acido clavulanico nelle formulazioni 7:1 che superano i 45 mg/6,4 mg/kg/die nei bambini al di sotto dei 2 anni di età.

Non sono disponibili dati clinici su dosaggi di amoxicillina e acido clavulanico nelle formulazioni 7:1 nei pazienti al di sotto dei 2 mesi di età. Non è pertanto possibile fornire raccomandazioni riguardo il dosaggio in tale popolazione.

Anziani

Non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione renale

Nessun aggiustamento della dose è richiesto per pazienti con clearance della creatinina (CrCl) maggiore di 30 ml/min.

Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, non è raccomandato l'utilizzo di amoxicillina e acido clavulanico nelle formulazioni 7:1, poiché non è possibile fornire raccomandazioni sugli aggiustamenti della dose da seguire.

Compromissione epatica

Somministrare con cautela e monitorare la funzionalità epatica a intervalli regolari (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Modo di somministrazione

Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer è per uso orale.

La somministrazione all'inizio dei pasti aiuta a minimizzare la potenziale intolleranza gastrointestinale e ottimizzare l'assorbimento di amoxicillina e acido clavulanico.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, a qualsiasi penicillina o a qualsiasi eccipiente.
- Anamnesi positiva per reazioni di ipersensibilità gravi e immediate (quali anafilassi) ad altri agenti beta-lattamici (quali cefalosporine, carbapenem o monobactam).
- Anamnesi positiva per ittero/compromissione epatica provocati da amoxicillina e acido clavulanico (vedere paragrafo 4.8).

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Prima di iniziare la terapia con amoxicillina e acido clavulanico, deve essere prestata particolare attenzione nell'individuare eventuali precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, cefalosporine o altri agenti beta-lattamici (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Reazioni di ipersensibilità (anafiltoidi) gravi e occasionalmente fatali sono state segnalate in pazienti sotto terapia con penicilline. Queste reazioni avvengono con maggiore probabilità in soggetti con una storia di ipersensibilità alla penicillina e in individui atopici. Se si manifesta una reazione allergica, la terapia con amoxicillina e acido clavulanico deve essere interrotta e sostituita da un'appropriata terapia alternativa.

Nel caso in cui un'infezione sia causata da uno (o più) organismo(i) sensibile(i) all'amoxicillina, deve essere presa in considerazione la possibilità di passare dall'associazione amoxicillina/acido clavulanico all'amoxicillina in monoterapia in accordo con le linee guida ufficiali.

Questa formulazione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer non è adatta all'uso quando esiste un alto rischio che i presunti patogeni abbiano sviluppato una ridotta sensibilità o una resistenza agli agenti beta-lattamici che non viene mediata da beta-lattamasi sensibili all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. Questa formulazione non deve essere usata per trattare *S. pneumoniae* penicillino-resistente.

Si possono presentare convulsioni in pazienti con funzionalità renale compromessa che ricevono alte dosi (vedere paragrafo 4.8).

Si deve evitare la somministrazione di amoxicillina e acido clavulanico qualora si sospetti la mononucleosi infettiva, in quanto in questa condizione l'utilizzo di amoxicillina è stato associato alla comparsa di rash morbilliforme.

L'uso concomitante di allopurinolo durante il trattamento con amoxicillina può aumentare la probabilità di reazioni allergiche cutanee.

L'uso prolungato può causare occasionalmente lo sviluppo di organismi resistenti.

La comparsa di un eritema generalizzato con pustole e da febbre durante la fase iniziale del trattamento, può essere un sintomo di pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Questa reazione richiede la sospensione del trattamento con Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer, ed è inoltre controindicata qualsiasi successiva somministrazione di amoxicillina.

Amoxicillina e acido clavulanico deve essere usato con cautela in pazienti con evidenze di compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.8).

Sono stati segnalati eventi epatici, prevalentemente in pazienti maschi e anziani, che possono essere associati al trattamento prolungato. Questi eventi sono stati raramente segnalati nei bambini. In tutte le

popolazioni, segni e sintomi si verificano generalmente durante o subito dopo il trattamento, ma in alcuni casi possono manifestarsi solo dopo parecchie settimane dall'interruzione del trattamento. Questi eventi sono in genere reversibili. Gli eventi epatici possono essere gravi; in circostanze estremamente rare, sono stati riportati decessi. Questi si sono verificati quasi sempre in pazienti con gravi malattie preesistenti o che stavano assumendo farmaci noti per avere potenziali effetti epatici (vedere paragrafo 4.8).

È stata segnalata, con quasi tutti gli agenti antibatterici, colite associata agli antibiotici che può essere di gravità da lieve a pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante tenere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di qualsiasi antibiotico. Se dovesse sopravvenire colite associata ad antibiotici, Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer deve essere immediatamente sospeso, deve essere consultato un medico e iniziata un'appropriata terapia. In questa situazione i farmaci anti-peristaltici sono controindicati.

Durante terapia prolungata si consiglia di verificare periodicamente la funzionalità sistemico-organica, compresa la funzionalità renale, epatica ed ematopoietica.

Raramente è stato segnalato un prolungamento del tempo di protrombina in pazienti in trattamento con amoxicillina e acido clavulanico. Deve essere effettuato un appropriato monitoraggio nel caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti. Per mantenere il livello desiderato di anticoagulazione possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Nei pazienti con compromissione renale, il dosaggio deve essere aggiustato in base al grado di compromissione (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con ridotta emissione di urina, è stata osservata molto raramente cristalluria, soprattutto con la terapia parenterale. Durante la somministrazione di alte dosi di amoxicillina, si consiglia di mantenere un'assunzione di liquidi e un'emissione di urina adeguate, al fine di ridurre la possibilità di cristalluria da amoxicillina. Nei pazienti con cateteri vescicali, deve essere mantenuto un controllo regolare della pervietà (vedere paragrafo 4.9).

Durante il trattamento con amoxicillina, si devono utilizzare i metodi enzimatici con glucosio-ossidasi ogni volta che si effettuano test per la presenza di glucosio nelle urine, in quanto con i metodi non enzimatici possono presentarsi risultati falsi positivi.

La presenza di acido clavulanico in Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer può causare un legame non specifico di IgG e albumina da parte delle membrane dei globuli rossi, che porta a un falso positivo nel test di Coombs.

Sono stati riportati risultati di test positivi utilizzando il test Platelia *Aspergillus* EIA della Bio-Rad Laboratories in pazienti che ricevevano amoxicillina e acido clavulanico nei quali successivamente non sono state riscontrate infezioni da *Aspergillus*. Con il test Platelia *Aspergillus* EIA della Bio-Rad Laboratories, sono state segnalate reazioni crociate con polisaccaridi non-*Aspergillus* e polifuranosio. Pertanto risultati positivi nei test in pazienti che ricevono amoxicillina e acido clavulanico devono essere interpretati con cautela e confermati da altri metodi diagnostici.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Anticoagulanti orali

Gli anticoagulanti orali e le penicilline sono stati ampiamente usati nella pratica clinica senza segnalazioni di interazioni.

Tuttavia, in letteratura vi sono casi di aumentato RNI (rapporto normalizzato internazionale) in pazienti in mantenimento con acenocumarolo o warfarin, ai quali era stato prescritto un trattamento con amoxicillina. Se è necessaria la co-somministrazione, il tempo di protrombina o il rapporto normalizzato internazionale devono essere attentamente monitorati nel caso di aggiunta o sospensione di amoxicillina. Inoltre, possono essere necessari aggiustamenti della dose degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Metotrexato

Le penicilline possono ridurre l'escrezione di metotrexato, causandone un potenziale aumento nella tossicità.

Probenecid

L'uso concomitante di probenecid non è raccomandato. Il probenecid riduce la secrezione tubulare renale di amoxicillina. Dall'uso concomitante di probenecid può conseguire un prolungato aumento dei livelli di amoxicillina nel sangue, ma non di acido clavulanico.

Micofenolato mofetile

Sono state riportate riduzioni della pre-dose (a valle) delle concentrazioni del MPA di circa il 50% nei pazienti sottoposti a trapianto di rene nei giorni immediatamente successivi all'inizio del trattamento con amoxicillina e acido clavulanico. Tale effetto tendeva a diminuire con la progressione del trattamento con amoxicillina e acido clavulanico fino a cessare entro pochi giorni dalla loro sospensione. La variazione del livello della pre-dose può non rappresentare in modo accurato le modifiche dell'esposizione complessiva all'MPA. Pertanto, normalmente, in assenza di segni clinici di rigetto del trapianto, non è necessaria una modifica della dose di micofenolato mofetile. Tuttavia, deve essere effettuato un attento monitoraggio clinico durante il trattamento combinato e subito dopo il trattamento antibiotico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi negli animali non indicano effetti dannosi, diretti o indiretti, relativi alla gravidanza, allo sviluppo embrionale/fetale, al parto o allo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Dati limitati sull'uso di amoxicillina e acido clavulanico durante la gravidanza negli esseri umani non indicano un aumento del rischio di malformazioni congenite. In un unico studio in donne con parto pretermine, con rottura prematura della membrana fetale, è stato segnalato che il trattamento profilattico con amoxicillina e acido clavulanico può essere associato a un aumento del rischio di enterocolite necrotizzante nei neonati. L'uso in gravidanza deve essere evitato, a meno che non sia considerato essenziale da parte del medico.

Allattamento

Entrambe le sostanze sono escrete nel latte materno (non sono noti gli effetti dell'acido clavulanico sul bambino che viene allattato). Di conseguenza, nel bambino che viene allattato sono possibili diarrea e infezioni micotiche delle mucose, pertanto è possibile che l'allattamento debba essere interrotto. Amoxicillina e acido clavulanico deve essere somministrato durante il periodo dell'allattamento solo dopo che il rischio/beneficio sia stato valutato da parte del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, possono presentarsi effetti indesiderati (ad esempio reazioni allergiche, capogiri, convulsioni) che possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse (ADR) più comunemente segnalate sono diarrea, nausea e vomito.

Le ADR provenienti da studi clinici e da indagini post-marketing con amoxicillina e acido clavulanico, sono di seguito riportate secondo la classificazione MedDRA per Sistemi e Organi:

La seguente terminologia è stata utilizzata per classificare la frequenza degli effetti indesiderati:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<u>Infezioni ed infestazioni</u>	
Candidosi mucocutanea	Comune
Sviluppo di organismi non-suscettibili	Non nota
Meningite asettica	Non nota
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	
Leucopenia reversibile (compresa neutropenia)	Raro
Trombocitopenia	Raro
Agranulocitosi reversibile	Non nota
Anemia emolitica	Non nota
Prolungamento del tempo di sanguinamento e di protrombina ¹	Non nota
<u>Patologie cardiache</u>	
Sindrome di Kounis	Non nota
<u>Disturbi del sistema immunitario¹⁰</u>	
Edema angioneurotico	Non nota
Anafilassi	Non nota
Sindrome tipo malattia da siero	Non nota
Vasculite da ipersensibilità	Non nota
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	
Vertigini	Non comune
Cefalea	Non comune
Iperattività reversibile	Non nota
Convulsioni ²	Non nota
<u>Patologie gastrointestinali</u>	
Diarrea	Molto comune
Nausea ³	Comune
Vomito	Comune
Indigestione	Non comune
Colite associata ad antibiotici ⁴	Non nota
Lingua nera villosa	Non nota
<u>Patologie epatobiliari</u>	
Aumento di AST e/o ALT ⁵	Non comune
Epatite ⁶	Non nota
Ittero colestatico ⁶	Non nota
Colangite	Non nota
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo⁷</u>	
Rash cutaneo	Non comune
Prurito	Non comune
Orticaria	Non comune

Eritema multiforme	Raro
Sindrome di Stevens-Johnson	Non nota
Necrolisi epidermica tossica	Non nota
Dermatite esfoliativa bollosa	Non nota
Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) ⁹	Non nota
Patologie renali e urinarie	
Nefrite interstiziale	Non nota
Cristalluria ⁸	Non nota
¹ Vedere paragrafo 4.4 ² Vedere paragrafo 4.4 ³ La nausea è più spesso associata a dosi orali più elevate. Se le reazioni gastrointestinali sono evidenti, queste possono essere ridotte assumendo Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer all'inizio di un pasto. ⁴ Incluse la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4) ⁵ Un aumento moderato di AST e/o ALT è stato osservato nei pazienti trattati con antibiotici della classe dei beta-lattamici, ma il significato di queste osservazioni non è noto. ⁶ Questi effetti sono stati riportati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4). ⁷ Se compare qualsiasi reazione cutanea di ipersensibilità, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4). ⁸ Vedere paragrafo 4.9 ⁹ Vedere paragrafo 4.4 ¹⁰ Vedere paragrafi 4.3 e 4.4	

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni di sovradosaggio

Possono essere evidenti sintomi gastrointestinali e alterazioni dell'equilibrio elettrolitico. È stata osservata cristalluria da amoxicillina, che in alcuni casi ha portato a insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

È possibile che si verifichino convulsioni in pazienti con funzionalità renale compromessa o in pazienti che ricevono dosi elevate.

È stata segnalata precipitazione di amoxicillina nei cateteri vescicali, prevalentemente dopo somministrazione per via endovenosa di dosi elevate. Deve essere mantenuto un controllo regolare della pervietà (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento dell'intossicazione

I sintomi gastrointestinali possono essere trattati in modo sintomatico, prestando attenzione all'equilibrio idro-elettrolitico.

Amoxicillina e acido clavulanico può essere rimosso dal circolo mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Associazione di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi; Codice ATC: J01CR02

Meccanismo di azione

L'amoxicillina, una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico), inibisce uno o più enzimi (spesso noti come proteine leganti la penicillina, PBP) della via biosintetica del peptidoglicano batterico, un componente strutturale integrale della parete cellulare batterica. L'inibizione della sintesi

del peptidoglicano porta all'indebolimento della struttura cellulare, cui fa seguito, solitamente la lisi cellulare e la morte batterica.

L'amoxicillina è sensibile alla degradazione da parte delle beta-lattamasi prodotte dai batteri resistenti e pertanto lo spettro di attività dell'amoxicillina in monoterapia non include organismi che producono tali enzimi.

L'acido clavulanico è un beta-lattame strutturalmente correlato alle penicilline. Inattiva alcuni enzimi beta-lattamici, prevenendo di conseguenza l'inattivazione dell'amoxicillina. L'acido clavulanico da solo non esercita un effetto antibatterico clinicamente utile.

Relazione PK/PD

Il tempo al di sopra della minima concentrazione inibente ($T > MIC$) è considerato essere la determinante maggiore dell'efficacia dell'amoxicillina.

Meccanismi di resistenza

I due principali meccanismi di resistenza ad amoxicillina e acido clavulanico sono:

- Inattivazione da parte delle beta-lattamasi batteriche che non possono essere inibite dall'acido clavulanico, incluse le classi B, C e D.
- Alterazione delle PBP, che riduce l'affinità dell'agente antibatterico per il bersaglio.

L'impermeabilità dei batteri o i meccanismi di pompa di efflusso possono causare o contribuire a causare resistenza batterica, particolarmente nei batteri Gram-negativi.

Breakpoints

I breakpoints delle MIC per amoxicillina e acido clavulanico sono definiti da The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Organismo	Breakpoints di sensibilità (µg/ml)		
	Sensibile	Intermedio	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
<i>Staphylococci coagulasi-negativi</i> ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriacee ^{1,4}	-	-	> 8
Anaerobi Gram-negativi ¹	≤ 4	8	> 8
Anaerobi Gram-positivi ¹	≤ 4	8	> 8
Breakpoint non correlati alle specie ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ I valori riportati si riferiscono alle concentrazioni di amoxicillina. Ai fini del test di sensibilità, la concentrazione dell'acido clavulanico è fissata a 2 mg/l.

² I valori riportati sono relativi alle concentrazioni di oxacillina.

³ I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoint per l'ampicillina.

⁴ Il breakpoint di resistenza $R > 8$ mg/l assicura che tutti i ceppi isolati con meccanismi di resistenza siano riportati come resistenti.

⁵ I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoint della benzilpenicillina.

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate ed è auspicabile ricevere un'informazione locale sulla resistenza, particolarmente in caso di trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve chiedere il consiglio di un esperto nel caso la prevalenza locale della resistenza sia tale che l'utilità dell'agente, in almeno alcuni tipi di infezione, sia discutibile.

<p>Specie comunemente sensibili</p> <p><u>Micro-organismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibili)[‡] <i>Staphylococci</i> coagulasi-negativi (meticillino-sensibili) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> e altri streptococchi beta-emolitici <i>Streptococcus viridans</i> gruppo</p> <p><u>Micro-organismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Micro-organismi anaerobi</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.</p>
<p>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</p> <p><u>Micro-organismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecium</i>[§]</p> <p><u>Micro-organismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p>Organismi intrinsecamente resistenti</p> <p><u>Micro-organismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p><u>Altri micro-organismi</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>

[§] Sensibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza.

[£] Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti a amoxicillina e acido clavulanico.

¹ *Streptococcus pneumoniae*, che è un micro-organismo resistente alla penicillina, non deve essere trattato con questa formulazione di amoxicillina e acido clavulanico (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

² Ceppi con sensibilità ridotta sono stati ritrovati in molti paesi della UE con una frequenza più alta del 10%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'amoxicillina e l'acido clavulanico si dissociano completamente in soluzione acquosa a pH fisiologico. Entrambi i componenti sono assorbiti rapidamente e bene con la via di somministrazione orale. L'assorbimento di amoxicillina e acido clavulanico è ottimizzato quando assunto all'inizio di un pasto. A seguito di somministrazione orale, l'amoxicillina e l'acido clavulanico sono biodisponibili per il 70% circa. I profili plasmatici di entrambi i componenti sono simili e il tempo per raggiungere le concentrazioni plasmatiche al picco (t_{max}) è di circa un'ora in entrambi i casi.

Di seguito sono presentati i risultati di farmacocinetica di studi separati, nei quali amoxicillina e acido clavulanico (500 mg/125 mg compresse somministrate due volte il giorno) è stato somministrato a digiuno a gruppi di volontari sani.

Media (\pm dev.st.) dei parametri farmacocinetici					
Principio attivo somministrato	Dose (mg)	C_{max} (μg/ml)	t_{max}* (h)	AUC_(0-24h) (μg*h/ml)	t_{1/2} (h)
Amoxicillina					
AMX/CA 500 mg/125 mg	500	7,19 \pm 2,26	1,5 (1,0-2,5)	53,5 \pm 8,87	1,15 \pm 0,20
Acido clavulanico					
AMX/CA 500 mg/125 mg	125	2,40 \pm 0,83	1,5 (1,0-2,0)	15,72 \pm 3,86	0,98 \pm 0,12
AMX - amoxicillina, CA - acido clavulanico					
* Media (range)					

Di seguito sono presentati i risultati di farmacocinetica di studi separati, nei quali amoxicillina e acido clavulanico (875 mg/125 mg compresse somministrate due volte il giorno) è stato somministrato a digiuno a gruppi di volontari sani.

Media (\pm dev.st.) dei parametri farmacocinetici					
Principio attivo somministrato	Dose (mg)	C_{max} (μg/ml)	t_{max}* (h)	AUC_(0-24h) (μg*h/ml)	t_{1/2} (h)
Amoxicillina					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 \pm 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Acido clavulanico					
AMX/CA 875 mg/125 mg	125	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
AMX - amoxicillina, CA - acido clavulanico					
* Media (range)					

Le concentrazioni sieriche dell'amoxicillina e dell'acido clavulanico raggiunte con l'associazione sono simili a quelle prodotte con la somministrazione orale di dosi equivalenti di amoxicillina e acido clavulanico da soli.

Distribuzione

Circa il 25% dell'acido clavulanico e il 18% dell'amoxicillina sono legati alle proteine plasmatiche. Il volume apparente di distribuzione è attorno a 0,3-0,4 l/kg per amoxicillina e a 0,2 l/kg per acido clavulanico.

A seguito di somministrazione endovenosa, amoxicillina e acido clavulanico sono stati ritrovati nella colecisti, nel tessuto addominale, nella pelle, nel grasso, nei tessuti muscolari, nel liquido sinoviale e in quello peritoneale, nella bile e nel pus. L'amoxicillina non è adeguatamente distribuita nel fluido cerebrospinale.

Dagli studi su animali non si evidenzia una significativa ritenzione tissutale di materiale farmacoderivato di entrambi i componenti. L'amoxicillina, come la maggior parte delle penicilline, può essere rilevata nel latte materno. Tracce di acido clavulanico possono essere rilevate nel latte materno (vedere paragrafo 4.6).

È stato dimostrato che sia l'amoxicillina che l'acido clavulanico attraversano la barriera placentare (vedere paragrafo 4.6).

Biotrasformazione

L'amoxicillina è parzialmente escreta nelle urine come acido penicilloico inattivo, in quantità equivalenti fino al 10-25% della dose iniziale. Nell'uomo, l'acido clavulanico è metabolizzato per la maggior parte, ed eliminato nelle urine e nelle feci, e, sotto forma di diossido di carbonio, nell'aria espirata.

Eliminazione

La via principale di eliminazione di amoxicillina è quella renale, mentre l'acido clavulanico viene eliminato attraverso meccanismi sia renali che non-renali.

Amoxicillina e acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora e una clearance totale media di circa 25 l/ora in soggetti sani. Il 60-70% circa dell'amoxicillina e il 40-65% circa dell'acido clavulanico sono escreti immutati nelle urine durante le prime 6 ore successive alla somministrazione di una singola compressa di Amoxicillina e acido clavulanico da 250 mg/125 mg o da 500 mg/125 mg. Diversi studi hanno rilevato che l'escrezione urinaria era del 50-85% per l'amoxicillina e del 27-60% per l'acido clavulanico durante un periodo di 24 ore. Nel caso dell'acido clavulanico, la maggiore quantità di farmaco è escreta durante le prime due ore successive alla somministrazione.

L'uso concomitante di probenecid ritarda l'escrezione renale di amoxicillina, ma non quella di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.5).

Età

L'emivita di eliminazione dell'amoxicillina è simile nei bambini di età compresa tra 3 mesi circa e 2 anni, nei bambini più grandi e negli adulti. Nei bambini molto piccoli (inclusi quelli nati prematuri) la somministrazione nella prima settimana di vita non deve superare le due dosi giornaliere a causa dell'imaturità del sistema renale di eliminazione. Poiché nei pazienti anziani si verifica più facilmente una riduzione della funzionalità renale, si deve prestare attenzione nella scelta della dose e può essere utile monitorare tale funzionalità.

Genere

A seguito di somministrazione orale di amoxicillina e acido clavulanico a soggetti sani, maschi e femmine, il genere non ha avuto un impatto significativo sulla farmacocinetica di entrambi.

Compromissione renale

La clearance sierica totale di amoxicillina e acido clavulanico si riduce in modo proporzionale con la riduzione della funzionalità renale. La riduzione della clearance del farmaco è più pronunciata per l'amoxicillina che per l'acido clavulanico, in quanto una maggiore quantità di amoxicillina è escreta per via renale. Pertanto, in caso di compromissione renale, le dosi devono prevenire l'eccessivo accumulo di amoxicillina, mantenendo adeguati livelli di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica devono essere trattati con cautela e la funzionalità epatica monitorata a intervalli regolari.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano un particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi di farmacologia, di sicurezza, di genotossicità e di tossicità riproduttiva.

Gli studi di tossicità a dosi ripetute di amoxicillina e acido clavulanico condotti nei cani hanno dimostrato irritazione gastrica e vomito e cambiamento di colorazione della lingua.

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con amoxicillina e acido clavulanico o con i suoi componenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Cellulosa microcristallina (E460)

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato (E470b)

Amido glicolato di sodio (Tipo A)

Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)

Macrogol 400

Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister di Alu/Alu (poliammide/alluminio/PVC – foglio di alluminio) inserito in una scatola di cartone.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Pfizer compresse rivestite con film è disponibile in confezioni da 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 21, 25, 30, 35, 40, 50, 100 e 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040869012 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869024 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869036 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869048 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869051 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 8 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869063 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869075 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869087 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869099 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869101 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 16 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869113 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869125 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 21 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869137 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 25 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869149 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869152 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 35 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869176 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 40 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869190 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869202 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869214 - "500 mg/125 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869226 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister PA/AL/PVC-AL

AIC n. 040869238 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 5 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869240 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869253 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869265 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 8 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869277 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869289 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869291 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869303 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 15 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869315 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 16 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869327 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869339 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 21 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869341 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 25 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869354 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869378 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 35 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869380 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 40 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869392 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869404 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PA/AL/PVC-AL
AIC n. 040869416 - "875 mg/125 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in blister PA/AL/PVC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18/01/2012 – 31/08/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO