

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Neoduplamox 875 mg /125 mg compresse rivestite con film
Neoduplamox 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale bustine
Neoduplamox bambini 400 mg/57 mg polvere per sospensione orale bustine
Neoduplamox bambini 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NEODUPLAMOX 875 mg/125 mg Compresse rivestite con film_

Ogni compressa rivestita contiene:

amoxicillina triidrato, corrispondente a 875 mg amoxicillina e potassio clavulanato, corrispondente a 125 mg acido clavulanico.

NEODUPLAMOX 875 mg/125 mg Polvere per sospensione orale - bustine

Ogni bustina contiene:

amoxicillina triidrato, corrispondente a 875 mg di amoxicillina e potassio clavulanato, corrispondente a 125 mg di acido clavulanico.

Eccipienti con effetti noti:

Contiene 24,0 mg di aspartame (E951) per bustina

Contiene maltodestrine (glucosio)

NEODUPLAMOX 400 mg/57 mg Polvere per sospensione orale - bustine

Ogni bustina contiene:

amoxicillina triidrato, corrispondente a 400 mg di amoxicillina e potassio clavulanato, corrispondente a 57 mg di acido clavulanico.

Eccipienti con effetti noti:

Contiene 11,0 mg di aspartame (E951) per bustina

Contiene maltodestrine (glucosio)

NEODUPLAMOX 400 mg/5 ml + 57 mg/5 ml Polvere per sospensione orale - flacone

Quando ricostituita, ogni ml di sospensione contiene:

amoxicillina triidrato, corrispondente a 80 mg di amoxicillina e potassio clavulanato, corrispondente a 11,4 g di acido clavulanico.

Eccipienti con effetti noti:

Contiene 3.32 mg di aspartame (E951) per ml

Contiene maltodestrine (glucosio)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

875 mg/125 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film.

Compresa bianca o biancastra, a forma di capsula con impresso "AC" su entrambi i lati e una linea di frattura su un lato.

La linea di frattura serve a facilitare la rottura della compresa per facilitarne la deglutizione e non per dividere la dose in parti uguali.

400 mg/57 mg, 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine

400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale flacone

Polvere per sospensione orale.

Polvere biancastra

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Neoduplamox è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- Sinusiti batteriche acute (diagnosticate in modo adeguato)
- Otite media acuta
- Esacerbazioni acute di bronchiti croniche (diagnosticate in modo adeguato)
- Polmonite acquisita in comunità
- Cistite
- Pielonefrite
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli in particolare cellulite, morsi di animale, ascesso dentale grave con cellulite diffusa
- Infezioni ossee ed articolari, in particolare osteomielite.

Si devono tenere in considerazione le linee-guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le dosi sono espresse in termini di contenuto di amoxicillina/acido clavulanico tranne quando le dosi sono definite nei termini di un singolo componente.

La dose di Neoduplamox che viene scelta per il trattamento di ogni singola infezione deve tenere conto di:

- Patogeni attesi e loro probabile suscettibilità agli agenti antibatterici (vedere paragrafo 4.4)
- Gravità e sito dell'infezione
- Età, peso e funzionalità renale del paziente, come descritto di seguito.

Neoduplamox 875 mg/125 mg compresse

Neoduplamox 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine

Per adulti e bambini di peso ≥ 40 kg queste formulazioni di Neoduplamox forniscono una dose totale giornaliera di 1750 mg di amoxicillina/250 mg di acido clavulanico con dosaggio di due volte al giorno e di 2625 mg di amoxicillina/375 mg di acido clavulanico per il dosaggio di tre volte al giorno, quando somministrato come raccomandato di seguito.

Per i bambini di peso < 40 kg, Neoduplamox fornisce un massimo di dose giornaliera di 1000-2800 mg di amoxicillina/143-400 mg di acido clavulanico, quando somministrata alla dose raccomandata.

La durata della terapia deve essere definita in base alla risposta del paziente. Alcune infezioni (ad esempio le osteomieliti) richiedono periodi di trattamento più lunghi. Il trattamento non deve essere proseguito oltre 14 giorni senza un controllo medico (vedere paragrafo 4.4 relativamente alla terapia prolungata).

Adulti e bambini di peso \geq 40 kg

Dosi raccomandate:

- dose standard (per tutte le indicazioni): 875 mg/125 mg due volte al giorno.
- dose più alta (in particolare per infezioni quali otite media, sinusite, infezioni del tratto respiratorio inferiore ed infezioni del tratto urinario): 875 mg/125 mg tre volte al giorno.

Bambini di peso < 40 kg

Si raccomanda che i bambini siano trattati preferibilmente con Neoduplamox sospensione pediatrica.

Dosi raccomandate:

- da 25 mg/3,6 mg/kg al giorno a 45 mg/6,4 mg/kg al giorno assunti in due dosi suddivise;
- fino a 70 mg/10 mg/kg al giorno suddivise in due dosi può essere preso in considerazione per alcune infezioni (quali otite media, sinusite e infezioni del tratto respiratorio inferiore).

Bambini di peso < a 25 Kg

In considerazione del fatto che le compresse non possono essere divise, i bambini di peso inferiore a 25 Kg, non devono essere trattati con Neoduplamox compresse, ma devono essere preferibilmente trattati con Neoduplamox sospensione pediatrica.

Bambini di peso compreso fra 25 kg e 40 kg

Nel caso di utilizzo delle compresse, la tabella riportata di seguito presenta la dose ricevuta (mg/kg/peso corporeo) a seguito di una somministrazione singola di una compressa da 875/125 mg.

| Peso corporeo [kg] | 40 | 35 | 30 | 25 | Dose singola raccomandata [mg/kg/peso corporeo] (vedi sopra) |
|--|------|------|------|------|--|
| Amoxicillina [mg/kg/peso corporeo] per dose singola (1 compressa rivestita) | 21,9 | 25,0 | 29,2 | 35,0 | 12,5 - 22,5 (fino a 35) |
| Acido clavulanico [mg/kg/peso corporeo] per dose singola (1 compressa rivestita) | 3,1 | 3,6 | 4,2 | 5,0 | 1,8 - 3,2 (fino a 5) |

Non sono disponibili dati clinici di Neoduplamox relativi a dosi maggiori di 45 mg/6,4 mg per kg al giorno nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

Non sono disponibili dati clinici di Neoduplamox nei bambini di età inferiore ai 2 mesi. Non è possibile pertanto fornire raccomandazioni posologiche in questa popolazione.

Anziani

Non si considera necessario un aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina (CrCl) maggiore di 30 ml/min.

Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, le formulazioni di Neoduplamox non sono adeguate.

Insufficienza epatica

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

Modo di somministrazione

Neoduplamox è per uso orale.

Somministrare all'inizio di un pasto per minimizzare la potenziale intolleranza gastrointestinale e ottimizzare l'assorbimento di amoxicillina/acido clavulanico.

Neoduplamox 875 mg/125 mg e 400 mg/57 mg polvere per sospensione orale, in bustine
Il contenuto di una bustina a dose singola deve essere sciolto in mezzo bicchiere d'acqua prima di ingerirlo.

Neoduplamox 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale
Agitare la polvere, aggiungere acqua come indicato, capovolgere e agitare.
Agitare il flacone prima di assumere ciascuna dose (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi penicillina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Anamnesi positiva per gravi reazioni di ipersensibilità immediata (ad esempio anafilassi) ad altri agenti beta-lattamici (ad esempio cefalosporine, carbapenemi o monobattamici).

Anamnesi positiva per ittero/insufficienza epatica dovuti ad amoxicillina/acido clavulanico (vedere paragrafo 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniziare la terapia con amoxicillina/acido clavulanico, deve essere condotta un'indagine accurata riguardante precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, alle cefalosporine o altri agenti beta-lattamici (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

In pazienti in terapia con penicillina sono state segnalate reazioni di ipersensibilità grave e occasionalmente fatale (reazioni anafilattoidi). Queste reazioni, è più probabile, che si verifichino in soggetti con anamnesi di ipersensibilità alla penicillina e in soggetti atopici. Se compare una reazione allergica, si deve interrompere la terapia con amoxicillina/acido clavulanico e si deve istituire una appropriata terapia alternativa.

Nel caso in cui venga provato che una infezione è dovuta ad un micro-organismo amoxicillino-sensibile si deve considerare un cambio di terapia da amoxicillina/acido clavulanico ad amoxicillina in accordo con le linee-guida ufficiali.

Queste formulazioni di Neoduplamox non sono adatte per l'uso nel caso vi sia un rischio elevato che i presunti patogeni abbiano una ridotta sensibilità o resistenza agli agenti beta-lattamici, non mediata da beta-lattamasi sensibili all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. Queste formulazioni non devono essere usate per trattare *S. pneumonia* penicillino-resistente.

Si possono presentare convulsioni in pazienti con insufficienza della funzionalità renale o in quelli che ricevono alte dosi (vedere paragrafo 4.8).

Si deve evitare la somministrazione di amoxicillina/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 microorganismi resistenti.

La comparsa di un eritema generalizzato con pustole causato 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 una sospensione di Neoduplamox ed è controindicata qualsiasi successiva somministrazione di amoxicillina.

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

Eventi epatici sono stati riportati particolarmente nei pazienti maschi ed anziani e possono essere associati al trattamento prolungato. Questi eventi sono stati raramente riportati nei bambini. In tutte le popolazioni segni e sintomi si verificano generalmente durante o subito dopo il trattamento ma in alcuni casi possono essere evidenti solo dopo parecchie settimane successive all'interruzione del trattamento. Questi eventi sono in genere reversibili. Gli eventi epatici possono essere gravi e, 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).

Colite associata agli antibiotici è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici e 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/acido clavulanico deve essere immediatamente sospeso, deve essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i farmaci antiperistaltici sono controindicati.

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

Raramente è stato segnalato allungamento del tempo di protrombina in pazienti in trattamento con amoxicillina/acido clavulanico. Un appropriato monitoraggio deve essere effettuato 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 insufficienza renale il dosaggio deve essere aggiustato in base al grado di insufficienza (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 amoxicillina a dosi elevate, si consiglia di mantenere una assunzione di liquidi ed una 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 possono presentarsi risultati falsi positivi con i metodi non enzimatici.

La presenza di acido clavulanico nel Neoduplamox 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 Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA in pazienti che ricevevano amoxicillina/acido clavulanico e che sono stati conseguentemente trovati esenti da infezioni da *Aspergillus*. Con il test bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA sono state riportate reazioni incrociate con polisaccaridi non-*Aspergillus* e polifuranosio. Pertanto risultati positivi nei test in pazienti che ricevono amoxicillina/acido clavulanico devono essere interpretati con cautela e confermati da altri metodi diagnostici.

Neoduplamox 875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine contiene:

- 24,0 mg di aspartame (E951) per bustina, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria;
- maltodestrine (glucosio). I pazienti con raro malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

Neoduplamox 400 mg/57 mg polvere per sospensione orale in bustine contiene:

- 11,0 mg di aspartame (E951) per bustina, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.
- maltodestrine (glucosio). I pazienti con raro malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

Neoduplamox 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale contiene:

- 3,32 mg di aspartame (E951) per ml, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria;
- maltodestrine (glucosio). I pazienti con raro malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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 rapporto internazionale normalizzato in pazienti in corso di 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 internazionale normalizzato devono essere attentamente monitorati nel caso di aggiunta o sospensione di amoxicillina. Inoltre possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Metotrexato

Le penicilline possono ridurre l'escrezione di metotrexato, causando 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

Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile, a seguito dell'inizio di trattamento con amoxicillina ed acido clavulanico orale, si è riscontrata la riduzione della concentrazione pre-dose di acido micofenolico metabolita attivo (MPA) di circa il 50%. La variazione del livello pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva di MPA. Pertanto, un cambiamento della dose di micofenolato mofetile non dovrebbe di norma essere necessario in assenza di segni clinici di disfunzione del trapianto. Tuttavia, deve essere eseguito uno stretto monitoraggio clinico durante la combinazione 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 postnatale (vedere paragrafo 5.3). Dati limitati sull'uso di amoxicillina/acido clavulanico durante la gravidanza negli esseri umani non indicano un aumento nel rischio di malformazioni congenite. In un unico studio in donne con rottura prematura, pretermine, della membrana fetale è stato segnalato che il trattamento profilattico con amoxicillina/acido clavulanico può essere associato ad 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, così che l'allattamento debba essere interrotto. Deve essere presa in considerazione la possibilità di sensibilizzazione. Amoxicillina/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 riportate sono diarrea, nausea e vomito.

Le ADRs provenienti da studi clinici e da indagini post-marketing con Neoduplamox, sono di seguito riportate secondo la classificazione MedDRA per Sistemi ed Organi

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

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$)

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

Rara (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)

Molto rara ($<1/10.000$)

Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi

Frequenza

Infezioni e infestazioni

Candidosi mucocutanea

Comune

Sviluppo di organismi non-sensibili

Non nota

Patologie del sistema emolinfopoietico

Leucopenia reversibile (compresa neutropenia)

Rara

Trombocitopenia

Rara

Agranulocitosi reversibile

Non nota

Anemia emolitica

Non nota

Prolungamento del tempo di sanguinamento e di protrombina¹ Non nota

Disturbi del sistema immunitario¹⁰

Edema angioneurotico Non nota
Anafilassi Non nota
Sindrome tipo da malattia da siero Non nota
Vasculite da ipersensibilità Non nota

Patologie del sistema nervoso

Vertigini Non comune
Cefalea Non comune
Iperattività reversibile Non nota
Convulsioni² Non nota
Meningite asettica Non nota

Patologie gastrointestinali

875 mg/125 mg compresse rivestite con film
875 mg/125 mg polvere per sospensione orale in bustine

Diarrea Molto comune
Nausea³ Comune
Vomito Comune
Cattiva digestione Non comune
Colite associata ad antibiotici⁴ Non nota
Lingua nera villosa Non nota

400 mg/57 mg polvere per sospensione orale in bustine
400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale

Diarrea Comune
Nausea³ Comune
Vomito Comune
Cattiva digestione Non comune
Colite associata ad antibiotici⁴ Non nota
Lingua nera villosa Non nota
Variazione del colore dei denti¹¹ Non nota

Patologie epatobiliari

Aumento delle AST e/o ALT⁵ Non comune
Epatite⁶ Non nota
Ittero colestatico⁶ Non nota

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo⁷

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 Non nota

(AGEP)⁹

Patologie renali e urinarie

Nefrite interstiziale Non nota

Cristalluria⁸ Non nota

¹ Vedere paragrafo 4.4

² Vedere paragrafo 4.4

³ La nausea è più spesso associata ai dosaggi orali più elevati. Se le reazioni gastrointestinali sono evidenti, queste possono essere ridotte assumendo amoxicillina/acido clavulanico all'inizio di un pasto.

⁴ Includere la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4)

⁵ Un aumento moderato della AST e/o della 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 paragrafo 4.3 e 4.4

400 mg/57 mg polvere per sospensione orale in bustine

400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale

¹¹ Variazione del colore della superficie dei denti è stata segnalata molto raramente nei bambini. Una buona igiene orale può aiutare nel prevenire la variazione del colore dei denti, in quanto di solito può essere eliminata con lo spazzolamento

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni di sovradosaggio

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

Convulsioni possono verificarsi in pazienti con funzionalità renale compromessa o in pazienti che ricevono dosi elevate.

E' stata segnalata la precipitazione dell'amoxicillina nei cateteri vescicali, prevalentemente dopo somministrazione per via endovenosa di ampie dosi. Un controllo regolare della pervietà deve essere mantenuto (vedere paragrafo 4.4)

Trattamento della intossicazione

I sintomi gastrointestinali possono essere trattati in modo sintomatico, con attenzione all'equilibrio idro-elettrolitico. Amoxicillina/acido clavulanico può essere rimosso dal circolo mediante emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

L'amoxicillina, una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico), inibisce uno o più enzimi (spesso riferiti come proteine leganti la penicillina, PBPs) 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, a cui fa seguito in genere la lisi cellulare e la morte batterica.

L'amoxicillina è suscettibile alla degradazione da parte delle beta-lattamasi e pertanto lo spettro di attività dell'amoxicillina da sola non include microorganismi che producono tali enzimi.

L'acido clavulanico è un beta-lattamico 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 farmacocinetica/farmacodinamica

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/acido clavulanico sono:

- Inattivazione da parte delle beta-lattamasi batteriche che non sono esse stesse 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 alla resistenza batterica, particolarmente nei batteri Gram-negativi.

Breakpoints

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

| Micro-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>Stafilococchi 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 |
| <i>Enterobacteriaceae</i> ^{1,4} | - | - | > 8 |
| <i>Anaerobi Gram-negativi</i> ¹ | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| <i>Anaerobi Gram-positivi</i> ¹ | ≤ 4 | 8 | > 8 |
| <i>Breakpoints non correlati alle specie</i> 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 per oxacillina

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

⁴ Il breakpoint di resistenza di 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 breakpoints della benzilpenicillina

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed è desiderabile una 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.

Specie comunemente sensibili

Micro-organismi aerobici Gram-positivi

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (meticillino-sensibili)[‡]

Stafilococco coagulasi-negativi (meticillino sensibili)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes e altri streptococchi beta-emolitici

Streptococcus viridans gruppo

Micro-organismi aerobici Gram-negativi

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae*²

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Micro-organismi anaerobici

Bacteroides fragilis

Fusobacterium nucleatum

Prevotella spp.

Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema

Micro-organismi aerobici Gram-positivi

Enterococcus faecium §

Micro-organismi aerobici Gram-negativi

Escherichia coli

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Organismi intrinsecamente resistenti

Micro-organismi aerobici Gram-negativi

Acinetobacter sp.

Citrobacter freundii

Enterobacter sp.

Legionella pneumophila
Morganella morganii
Providencia spp.
Pseudomonas sp.
Serratia sp.
Stenotrophomonas maltophilia

Altri micro-organismi

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psitaci
Coxiella burnetti
Mycoplasma pneumoniae

§ Sensibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza

‡ Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti ad amoxicillina/acido clavulanico

¹ *Streptococcus pneumoniae* che è un microorganismo resistente alla penicillina non dovrebbe essere trattato con queste presentazioni di amoxicillina/acido clavulanico (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

² Ceppi con sensibilità ridotta sono stati ritrovati in molti paesi dell'EU 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/acido clavulanico è ottimizzato quando assunto all'inizio di un pasto. A seguito di somministrazione orale, amoxicillina e 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}) in ciascun caso è di circa un'ora.

Di seguito sono presentati i risultati di studi di farmacocinetica, nei quali amoxicillina e acido clavulanico (875 mg e 125 mg) sono stati somministrati singolarmente due volte al giorno come compresse, a digiuno, a gruppi di volontari sani.

| Media (\pm DS) dei parametri farmacocinetici | | | | | |
|---|------|------------------|----------------|------------------------|-----------------|
| Principio attivo somministrato | Dose | C_{max} | T_{max}^* | AUC _(0-24h) | T 1/2 |
| | (mg) | (μ g/ml) | (ore) | (μ g.h/ml) | (ore) |
| Amoxicillina | | | | | |
| AMX | 875 | 11,64 \pm 2,78 | 1,50 (1,0-2,5) | 53,52 \pm 12,31 | 1,19 \pm 0,21 |
| Acido clavulanico | | | | | |
| CA | 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 di amoxicillina e acido clavulanico raggiunte con la combinazione amoxicillina/acido clavulanico sono simili a quelle prodotte con la somministrazione orale di dosi singole equivalenti di amoxicillina e acido clavulanico.

Distribuzione

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

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

Dagli studi nell'animale non si evidenzia una significativa ritenzione tissutale di materiale farmaco-derivato 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).

Sia l'amoxicillina che l'acido clavulanico hanno dimostrato di attraversare 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. L'acido clavulanico è metabolizzato in modo esteso nell'uomo ed eliminato nelle urine e nelle feci e come diossido di carbonio nell'aria espirata.

Eliminazione

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

L'amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora ed 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 Neoduplamox 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 tra 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 2 ore successive alla somministrazione.

L'uso concomitante di probenecid ritarda l'escrezione di amoxicillina ma non ritarda l'escrezione renale 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 pretermine) nella prima settimana di vita l'intervallo di somministrazione non dovrebbe essere superiore alle due somministrazioni al giorno a causa dell'imaturità del sistema renale di eliminazione. Poiché i pazienti anziani hanno più probabilmente una riduzione della funzionalità renale, può essere utile monitorare la funzionalità renale.

Genere

A seguito di somministrazione orale di amoxicillina/acido clavulanico a soggetti sani, maschi e femmine, il sesso non ha un impatto significativo sulla farmacocinetica sia di amoxicillina che di acido clavulanico.

Insufficienza renale

La clearance sierica totale di amoxicillina/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 maggior quantità di amoxicillina è escreta per *via* renale. Pertanto la posologia nell'insufficienza renale deve prevenire l'eccessivo accumulo di amoxicillina, mantenendo adeguati livelli di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza 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 farmacologici di sicurezza, di genotossicità e di tossicità riproduttiva.

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

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con amoxicillina/acido clavulanico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

NEODUPLAMOX 875 mg/125 mg Compresse rivestite con film_

Nucleo della compressa

Magnesio stearato

Carbossimetilamido sodico A_

Silice colloidale anidra_

Cellulosa microcristallina

Filmatura della compressa

Titanio diossido (E171)

Ipromellosa

Macrogol (4000, 6000)

Dimeticone

NEODUPLAMOX 875 mg/125 mg Polvere per sospensione orale – bustine_

NEODUPLAMOX 400 mg/57 mg Polvere per sospensione orale - bustine

Magnesio stearato

Crospovidone

Silice colloidale

Aspartame (E951)

Aroma pesca-limone-fragola (contenenti maltodestrine).

NEODUPLAMOX 400 mg/57 mg/5 ml Polvere per sospensione orale - flacone

Magnesio stearato

Aspartame (E951)

Sodio benzoato

Crospovidone

Gomma xantano

Silice colloidale idrata

Silice colloidale anidra

Carbossimetilcellulosa sodica

aroma fragola (contenenti maltodestrine)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse rivestite con film, Bustine da 875 mg/125 mg, Bustine bambini da 400 mg/57 mg e Flaconi di Polvere per sospensione orale per bambini 400 mg/57 mg/5 ml: 2 anni.

Flaconi di Polvere per sospensione orale per bambini 400 mg/57 mg/5 ml

Sospensione ricostituita: 7 giorni

Dopo ricostituzione la sospensione orale va mantenuta tra 2° e 8°C (ma non congelare) fino a 7 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse rivestite con film, Bustine da 875 mg/125 mg, Bustine Bambini da 400 mg/57 mg

Conservare nel contenitore originale per proteggere dall'umidità

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

Flaconi di Polvere per sospensione orale per Bambini:

Conservare la polvere nel contenitore originale per proteggere dall'umidità

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse rivestite con film: Blister in laminato PVC/Alluminio/Poliammide con foglio di copertura di alluminio fissato a freddo (CFB) contenente 12 compresse.

Bustine da:

- 875 mg/125 mg
- 400 mg/57 mg*

Bustine in laminato carta/alluminio/polietilene

Confezione da 12 bustine

Flaconi di Polvere per sospensione orale 400 mg/57 mg/5 ml

Flacone di vetro trasparente contenente polvere da ricostituire a 35, 70 o 140 ml. Il flacone è fornito con cucchiaino dosatore o siringa dosatrice.

**E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate*

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Flaconi 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale (aroma fragola)

Prima dell'uso, verificare che il sigillo sul tappo sia integro.

Agitare il flacone per disperdere la polvere.

Aggiungere il volume di acqua per la ricostituzione come indicato sotto: 32 ml, 64 ml 127 ml, capovolgere e agitare bene.

| <u>Dosaggio</u> | <u>Volume di acqua da aggiungere per la ricostituzione (ml)</u> | <u>Volume finale di sospensione orale ricostituita (ml)</u> |
|-------------------|---|---|
| 400 mg/57 mg/5 ml | 32 | 35 |
| | 64 | 70 |
| | 127 | 140 |

In alternativa, agitare il flacone per disperdere la polvere, riempire il flacone con acqua appena al di sotto del livello riportato sull'etichetta del flacone, capovolgere, agitare bene e lasciare riposare per qualche minuto. Poi riempire con acqua esattamente al livello, capovolgere e di nuovo agitare bene.

La sospensione così ottenuta presenta il volume finale pari a 35 ml, 70 ml, o 140 ml.

Agitare bene il flacone prima di assumere ciascuna dose.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VALEAS SPA – Industria Chimica e Farmaceutica - Via Vallisneri, 10 – 20133 Milano

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

| | |
|--|----------------------|
| NEODUPLAMOX 875 mg/125 mg: 12 compresse | A.I.C. n. 026141 147 |
| NEODUPLAMOX 875 mg/125 mg: 12 bustine | A.I.C. n. 026141 198 |
| NEODUPLAMOX 400 mg/57 mg/5 ml – bambini: 1 flacone da 35 ml | A.I.C. n. 026141 200 |
| NEODUPLAMOX 400 mg/57 mg/5 ml – bambini: 1 flacone da 70 ml | A.I.C. n. 026141 212 |
| NEODUPLAMOX 400 mg/57 mg/5 ml – bambini: 1 flacone da 140 ml | A.I.C. n. 026141 224 |
| NEODUPLAMOX 400 mg/57 mg: 12 bustine | A.I.C. n. 026141 236 |

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

| | | |
|-------------------------------|-------------------------------|----------|
| NEODUPLAMOX 875 mg/125 mg | 12 compresse | 30.07.87 |
| NEODUPLAMOX 875 mg/125 mg | 12 bustine | 20.05.91 |
| NEODUPLAMOX 400 mg/57 mg/5 ml | 1 flacone da 35 ml – bambini | 18.03.02 |
| NEODUPLAMOX 400 mg/57 mg/5 ml | 1 flacone da 70 ml – bambini | 18.03.02 |
| NEODUPLAMOX 400 mg/57 mg/5 ml | 1 flacone da 140 ml – bambini | 18.03.02 |
| NEODUPLAMOX 400 mg/57 mg | 12 bustine – bambini | 18.03.02 |

Data del rinnovo più recente 1/6/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO