

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Amoxicillina Acido clavulanico Teva 1000 mg+200 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene 1000 mg di amoxicillina (come sale sodico) e 200 mg di acido clavulanico (come sale di potassio).

Il contenuto di sodio di ciascun flaconcino è 3,4 mmol. Il contenuto di potassio di ciascun flaconcino è 1,0 mmol.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per soluzione iniettabile.

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere cristallina bianca o biancastra.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Amoxicillina Acido clavulanico Teva 1000 mg+200 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- Infezioni gravi dell'orecchio, naso e gola (come mastoiditi, ascessi peritonsillari, epiglottiti e sinusiti quando accompagnate da gravi segnali e sintomi sistemici)
- Esacerbazioni acute di bronchiti croniche (diagnosticate in modo adeguato)
- Polmonite acquisita in comunità
- Cistite
- Pielonefriti
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli in particolare cellulite, morsi di animale, ascesso dentale gravi con celluliti diffuse
- Infezioni ossee ed articolari, in particolare osteomielite
- Infezioni intra-addominali
- Infezioni dei genitali femminili

Profilassi alle infezioni associate a interventi chirurgici negli adulti che interessano:

- Il tratto gastrointestinale
- La cavità pelvica
- Testa e collo
- Chirurgia relativa al tratto biliare

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 amoxicillina/acido clavulanico 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.

Dove necessario, deve essere preso in considerazione l'uso di formulazioni alternative di amoxicillina/acido clavulanico (ad esempio quelle che forniscono dosi più alte di amoxicillina e/o differenti rapporti di amoxicillina - acido clavulanico), (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Quando viene somministrato come raccomandato, amoxicillina/acido clavulanico polvere per soluzione per iniezione o infusione fornisce giornalmente 3000 mg di amoxicillina e 600 mg di acido clavulanico. Se si considera necessario aumentare la dose giornaliera di amoxicillina, si raccomanda di identificare un'altra formulazione di amoxicillina/acido clavulanico, al fine di evitare la somministrazione di dosi elevate non necessarie di acido clavulanico.

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 relativo alla terapia prolungata).

Si devono tenere in considerazione le linee-guida locali sulle frequenze di somministrazione appropriate di amoxicillina/acido clavulanico.

#### Adulti e bambini di peso > 40 kg

Per il trattamento delle infezioni come indicato nel paragrafo 4.1: 1000 mg+200 mg ogni 8 ore.

Per profilassi chirurgica	<p>Per operazioni di durata inferiore ad 1 ora, la dose di amoxicillina/acido clavulanico raccomandata va da 1000 mg/200 mg a 2000 mg/200 mg, da somministrare all'induzione dell'anestesia (la dose di 2000 mg/200 mg può essere raggiunta usando una formulazione alternativa di amoxicillina/acido clavulanico).</p> <p>Per operazioni di durata superiore ad 1 ora, la dose di amoxicillina/acido clavulanico raccomandata va da 1000 mg/200 mg a 2000 mg/200 mg, da somministrare all'induzione dell'anestesia, fino a 3 dosi da 1000 mg/200 mg in 24 ore.</p> <p>Chiari segnali clinici di infezione durante l'operazione richiederanno un normale ciclo di terapia endovenosa o orale post-operatoria.</p>
---------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Bambini di peso < 40 kg

Dosi raccomandate:

- *Bambini di età ≥ 3 mesi: 25 mg/5 mg per kg ogni 8 ore.*
- *Bambini di età inferiore ai 3 mesi o di peso inferiore a 4 kg: 25 mg/5 mg per kg ogni 12 ore.*

#### Anziani

Non si considera necessario un aggiustamento del dosaggio.

#### Danno renale

Gli aggiustamenti del dosaggio si basano sul livello massimo raccomandato di amoxicillina.

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

*Adulti e bambini di peso ≥ 40 kg*

ClCr: 10-30 ml/min	Dose iniziale di 1000 mg/200 mg seguita da 500 mg/100 mg somministrati due volte al giorno
ClCr < 10 ml/min	Dose iniziale di 1000 mg/200 mg seguita da 500 mg/100 mg somministrati ogni 24 ore
Emodialisi	Dose iniziale di 1000 mg/200 mg seguita da 500 mg/100 mg somministrati ogni 24 ore, con ulteriori dose da 500 mg/100 mg alla fine della dialisi (in quanto le concentrazioni sieriche sia di amoxicillina che di acido clavulanico sono diminuite)

*Bambini di peso < 40 kg*

ClCr: 10-30 ml/min	25 mg/5 mg per kg somministrati ogni 12 ore
ClCr < 10 ml/min	25 mg/5 mg per kg somministrati ogni 24 ore
Emodialisi	25 mg/5 mg per kg somministrati ogni 24 ore, con ulteriore dose di 12,5 mg/2,5 mg per kg alla fine della dialisi (in quanto le concentrazioni sieriche sia di amoxicillina che di acido clavulanico sono diminuite)

#### Compromissione epatica

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

#### Modo di somministrazione

Amoxicillina Acido clavulanico Teva è per uso endovenoso.

Amoxicillina Acido clavulanico Teva può essere somministrato o con iniezione endovenosa lenta, in un periodo da 3 a 4 minuti, direttamente in vena, oppure via flebo, o infusione, in un periodo da 30 a 40 minuti.

Amoxicillina Acido clavulanico Teva non è adatto per somministrazioni intramuscolari.

Ai bambini di età inferiore ai 3 mesi Amoxicillina Acido clavulanico Teva dovrebbe essere somministrato solo per infusione.

Il trattamento con Amoxicillina Acido clavulanico Teva può essere iniziato con l'uso di una preparazione endovenosa e completato con una appropriata preparazione orale, come considerato adatto per il singolo paziente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, 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 opportune precauzioni d'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 (incluse reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee severe). È più probabile che queste reazioni 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 un'infezione è dovuta ad un organismo amoxicillino-suscettibile si deve considerare un cambio di terapia da amoxicillina/acido clavulanico ad amoxicillina in accordo con le linee-guida ufficiali.

Questa formulazione di amoxicillina/acido clavulanico può non essere adatta per l'uso nel caso in cui vi sia un rischio elevato che i presunti patogeni abbiano una resistenza agli agenti beta-lattamici non mediata da betalattamasi suscettibili all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. Non essendo disponibili dati per  $T > MIC$ , e poiché i dati relativi a presentazioni orali compatibili sono borderline, questa presentazione (senza aggiunta di amoxicillina) può non essere adatta per il trattamento dello *S. pneumoniae* penicillinor resistente.

In pazienti con funzionalità renale compromessa o in pazienti che ricevono dosi elevate, possono verificarsi convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

Si deve evitare la somministrazione di amoxicillina/acido clavulanico qualora si sospetti la mononucleosi infettiva, poiché 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, durante la fase nazionale del trattamento, di un eritema generalizzato con pustole ed accompagnato da febbre, può essere un sintomo di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Questa reazione richiede una sospensione di amoxicillina/acido clavulanico 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 principalmente nei pazienti maschi ed anziani e possono essere associati al trattamento prolungato. Questi eventi sono stati riportati molto raramente 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 parecchie settimane dopo l'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 un'appropriata terapia. In questa situazione, i farmaci anti-peristaltici sono controindicati.

Durante una terapia prolungata si consiglia di verificare periodicamente le funzionalità sistemiche, comprese funzionalità renale, epatica ed ematopoietica.

Raramente è stato segnalato prolungamento del tempo di protrombina in pazienti in trattamento con amoxicillina/acido clavulanico. Dev'essere effettuato un appropriato monitoraggio nel caso di somministrazione concomitante con 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 danno renale, il dosaggio deve essere aggiustato in base al grado del danno (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 un'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, con i metodi non enzimatici, possono presentarsi risultati falsi positivi.

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

Sono stati riportati risultati positivi utilizzando il test Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA in pazienti che ricevevano amoxicillina/acido clavulanico e che, successivamente, sono stati trovati liberi 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, in pazienti che ricevono amoxicillina/acido clavulanico, i risultati positivi dei test devono essere interpretati con cautela e confermati da altri metodi diagnostici.

Questo farmaco contiene 3,4 mmol di sodio per flaconcino. Ciò deve essere tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta con apporto controllato di sodio.

Questo farmaco contiene 1 mmol di potassio per flaconcino. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti con ridotta funzionalità renale o nei pazienti che seguono una dieta ad apporto di potassio controllato.

#### **4.5 Interazione 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 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).

##### Metotressato

Le penicilline possono ridurre l'escrezione di metotressato causando un potenziale aumento della 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 (MPA)

Riduzioni del 50% circa delle concentrazioni pre-dose (a valle) dell'MPA sono state riportate in soggetti che hanno ricevuto un trapianto di rene nei giorni immediatamente successivi l'inizio della terapia con amoxicillina più acido clavulanico. Tale effetto tendeva a diminuire continuando la terapia con amoxicillina più acido clavulanico e cessava dopo pochi giorni dall'interruzione della stessa. La modifica del livello di pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva all'MPA. Pertanto,

non sono normalmente indicate modificazioni della dose di micofenolato mofetile in assenza di segni clinici di disfunzione del trapianto. Tuttavia, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio clinico durante l'uso dell'associazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza ed 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. In questi casi, l'allattamento deve essere interrotto. La possibilità di sensibilizzazione deve essere tenuta in considerazione.

Amoxicillina/acido clavulanico deve essere somministrato durante il periodo dell'allattamento solo dopo la valutazione del beneficio/rischio da parte del medico.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare 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 ADR provenienti da studi clinici e da indagini post-marketing con amoxicillina/acido clavulanico, sono riportate di seguito 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)

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	
Candidiasi mucocutanea	Comune
Sviluppo eccessivo di organismi non-suscettibili	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Leucopenia reversibile (compresa neutropenia)	Rara
Trombocitopenia	Rara
Agranulocitosi reversibile	Non nota
Anemia emolitica	Non nota

Prolungamento del tempo di sanguinamento e del tempo di protrombina <sup>1</sup>	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario<sup>10</sup></b>	
Edema angioneurotico	Non nota
Anafilassi	Non nota
Sindrome simil malattia da siero	Non nota
Vasculite da ipersensibilità	Non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Capogiri	Non comune
Cefalea	Non comune
Convulsioni <sup>2</sup>	Non nota
Meningite asettica	Non nota
<b>Patologie vascolari</b>	
Tromboflebite <sup>3</sup>	Rara
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Diarrea	Comune
Nausea	Non comune
Vomito	Non comune
Indigestione	Non comune
Colite da antibiotici <sup>4</sup>	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Aumento di AST e/o ALT <sup>5</sup>	Non comune
Epatite <sup>6</sup>	Non nota
Ictero colestatico <sup>6</sup>	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo<sup>7</sup></b>	
Esantema della cute	Non comune
Prurito	Non comune
Orticaria	Non comune
Eritema multiforme	Rara
Sindrome di Stevens-Johnson	Non nota
Necrolisi epidermica tossica	Non nota
Dermatite esfoliativa bollosa	Non nota
Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) <sup>9</sup>	Non nota
Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Nefrite interstiziale	Non nota
Cristalluria <sup>8</sup>	Non nota
<sup>1</sup> Vedere paragrafo 4.4 <sup>2</sup> Vedere paragrafo 4.4 <sup>3</sup> Al sito di iniezione <sup>4</sup> Incluso colite pseudo membranosa e colite emorragica (vedere paragrafo 4.4) <sup>5</sup> Un aumento moderato di AST e / o ALT è stato osservato nei pazienti trattati con antibiotici beta-lattamici, ma il significato di queste scoperte è ignota. <sup>6</sup> Questi eventi sono stati riscontrati con alter penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4) <sup>7</sup> Se compare qualsiasi reazione cutanea di ipersensibilità, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4). <sup>8</sup> Vedere paragrafo 4.9 <sup>9</sup> Vedere paragrafo 4.4	

#### 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi e segni di sovradosaggio

Possono essere evidenti sintomi gastrointestinali e alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico. È 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.

È 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: combinazioni di penicilline, inclusi beta-lattamasi inibitori.

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, 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, 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 della sola amoxicillina non include organismi 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.

#### Meccanismi di resistenza

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

- Inattivazione da parte di quelle beta-lattamasi batteriche che non sono 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.

#### Breakpoint

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

Organismo	Breakpoint di suscettibilità (µg/ml)		
	Suscettibile	Intermedio	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Stafilococchi coagulase negativi <sup>2</sup>	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Anaerobi Gram-negativi <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Anaerobi Gram-positivi <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Breakpoints non correlati alle specie <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

<sup>1</sup> I valori riportati si riferiscono alle concentrazioni di amoxicillina. Ai fini del test di suscettibilità, la concentrazione dell'acido clavulanico è fissata a 2 mg/l  
<sup>2</sup> I valori riportati sono le concentrazioni di oxacillina  
<sup>3</sup> I valori di breakpoint riportati in tabella sono basati sui breakpoint per l'ampicillina  
<sup>4</sup> Il breakpoint di resistenza di R>8 mg/l assicura che tutti i ceppi isolati aventi meccanismi di resistenza siano riportati come resistenti  
<sup>5</sup> I valori di breakpoint riportati in tabella sono basati sui breakpoint della benzilpenicillina

La prevalenza della resistenza per le specie selezionate può differire, sia da un punto di vista geografico sia da un punto di vista temporale. In particolare per il trattamento di infezioni gravi è opportuno verificare i dati locali relativi alla resistenza. In base alle necessità, è opportuno richiedere la consulenza di un esperto quando la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità dell'agente in almeno alcuni tipi di infezione, è discutibile.

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<b>Micro-organismi aerobi Gram-positivi</b>
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillina-sensibile) £ Stafilococchi coagulase negativi (meticillina-sensibili) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> e altri streptococchi beta-emolitici <i>Streptococcus viridans</i> gruppo
<b>Micro-organismi aerobi Gram-negativi</b>
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> § <i>Pasteurella multocida</i>
<b>Micro-organismi anaerobi</b>
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</b>
<b>Micro-organismi aerobi Gram-positivi</b>

<i>Enterococcus faecium</i> §
Micro-organismi aerobi Gram-negativi
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> : <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<b>Organismi resistenti</b>
Micro-organismi aerobici Gram-negativi
<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>
Altri micro-organismi
<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ Suscettibilità intermedia in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza £ Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti ad amoxicillina/acido clavulanico § Tutti i ceppi con resistenza alla amoxicillina non mediata dai beta-lattamici sono resistenti a amoxicillina/acido clavulanico. <sup>1</sup> Questa presentazione di amoxicillina/acido clavulanico può non essere adatta al trattamento dello <i>Streptococcus pneumoniae</i> che è resistente alla penicillina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). <sup>2</sup> Ceppi con suscettibilità ridotta sono stati ritrovati in molti paesi dell'EU con una frequenza più alta del 10%.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Di seguito sono presentati i risultati di farmacocinetica di studi, nei quali amoxicillina/acido clavulanico (500 mg/100 mg o 1000 mg/200 mg) è stato somministrato mediante iniezione endovenosa in bolo a gruppi di volontari sani.

Media (±DS) dei parametri farmacocinetici					
<i>Iniezione endovenosa in bolo</i>					
Dose somministrata	Amoxicillina				
	Dose	Concentrazione media di picco (µg/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Recupero (% da 0 a 6 h)
AMX/CA 500 mg/100 mg	500 mg	32,2	1,07	25,5	66,5
AMX/CA 1000 mg/200 mg	1000 mg	105,4	0,9	76,3	77,4
	Acido clavulanico				
AMX/CA 500 mg/100 mg	100 mg	10,5	1,12	9,2	46,0
AMX/CA 1000 mg/200 mg	200 mg	28,5	0,9	27,9	63,8
AMX – amoxicillina, CA – acido clavulanico					

### Distribuzione

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

A seguito di somministrazione endovenosa, sia amoxicillina che acido clavulanico sono stati ritrovati nella colecisti, nel tessuto addominale, nella pelle, nel grasso, nei tessuti muscolari, nei liquidi sinoviale e peritoneale, nella bile e nel pus. Amoxicillina non si distribuisce adeguatamente nel fluido cerebrospinale.

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

### 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 in modo estensivo ed è 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.

Nei soggetti sani, l'amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora ed una clearance totale media di circa 25 l/ora. 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 dose endovenosa da 500 mg/100 mg o da una dose singola da 1000 mg/200 mg. Diversi studi hanno rilevato che l'escrezione urinaria era del 50-85% per l'amoxicillina e tra 27-60% per l'acido clavulanico. 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 per bambini di età compresa tra 3 mesi circa e 2 anni e per bambini più grandi e adulti. Per i bambini molto piccoli (inclusi i neonati prematuri), durante la prima settimana di vita l'intervallo di somministrazione non deve superare le due volte al giorno, a causa dell'immaturità della via di eliminazione renale. Poiché è più probabile che i pazienti anziani abbiano una riduzione della funzionalità renale, occorre presentare cautela nella scelta della dose, e può essere utile monitorare la funzionalità renale.

### Danno renale

La clearance sierica totale di amoxicillina/acido clavulanico si riduce in modo proporzionale alla riduzione della funzionalità renale. La riduzione della clearance del farmaco è più pronunciata per l'amoxicillina rispetto all'acido clavulanico, in quanto una maggior quantità di amoxicillina è escreta per via renale. Pertanto, la posologia, nel caso di danno renale, deve prevenire l'eccessivo accumulo di amoxicillina, mantenendo adeguati livelli di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.2).

### Compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica, la scelta della dose deve essere effettuata con cautela e la funzionalità epatica monitorata a intervalli regolari.

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Il tempo durante il quale le concentrazioni plasmatiche del farmaco si mantengono al di sopra della minima concentrazione inibente ( $T > MIC$ ) è considerato essere il principale determinante dell'efficacia di amoxicillina.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e di tossicità riproduttiva, i dati non clinici non rilevano un particolare rischio per l'uomo.

Gli studi di tossicità a dosi ripetute con 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 o con i suoi componenti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nessuno.

### **6.2 Incompatibilità**

Amoxicillina Acido clavulanico Teva 1000 mg+200 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione non deve essere aggiunto a soluzioni amminoacidiche, emulsioni grasse, soluzioni ematiche e di glucosio.

Amoxicillina Acido clavulanico Teva 1000 mg+200 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione è meno stabile in infusioni contenenti destrano o bicarbonato. La soluzione ricostituita, perciò, non deve essere aggiunta a tali infusioni ma può essere iniettata attraverso cannula per fleboclisi per un periodo di tre-quattro minuti.

A causa della disattivazione degli amminoglicosidi da parte di amoxicillina, è opportuno evitare la miscelazione *in-vitro*.

In alcuni casi, durante la miscelazione con una soluzione di lidocaina, si può verificare intorbidimento. È necessario in questi casi eliminare la soluzione.

### **6.3 Periodo di validità**

Polvere: 2 anni.

Soluzione ricostituita iniettabile: 15 minuti.

Soluzione ricostituita per infusione: 60 minuti.

Da un punto di vista microbiologico, salvo il caso in cui il metodo di ricostituzione precluda il rischio di contaminazione microbica, le soluzioni iniettabili e per infusione devono essere usate immediatamente. Se non sono usate immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito sono responsabilità dell'utente.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nel contenitore originale.

Condizioni di conservazione dopo ricostituzione: non conservare a temperatura superiore a 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino(i) di vetro trasparente da 20 e 50 ml, tipo II, con tappo di gomma bromobutilica e cappuccio flip-off di alluminio.

Confezioni da 1 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

Non sono richiesti requisiti particolari.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La ricostituzione deve essere effettuata in condizioni asettiche. Prima della somministrazione la soluzione deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particelle. La soluzione deve essere utilizzata solo se è limpida e priva di particelle. Qualsiasi soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

I flaconcini di Amoxicillina Acido clavulanico Teva 1000 mg+200 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione non sono adatti per l'uso multi-dose.

#### Preparazione di soluzioni per iniezione endovenosa

Flaconcini di	Acqua per preparazioni iniettabili	Volume dopo ricostituzione*	Concentrazione dopo ricostituzione*
1000/200 mg	20 ml	20,25 ml	49,4/9,9 mg/ml
1000/200 mg	50 ml	50,15 ml	19,9/4,0 mg/ml

\*Dati basati su studi di laboratorio

La soluzione iniettabile intravenosa deve essere somministrata entro 15 minuti dalla ricostituzione.

#### Preparazione di soluzioni per infusione endovenosa

I flaconcini di Amoxicillina / acido clavulanico 1000 mg+200 mg sono diluiti con 50 ml o fino a 100 ml di acqua per preparazioni iniettabili o dei liquidi seguenti: soluzione fisiologica, lattato di sodio 167 mmol/l, soluzione di Ringer, soluzione di Hartmann.

Le soluzioni per infusione endovenosa devono essere somministrate interamente entro 60 minuti dalla preparazione.

Dopo la dissoluzione può essere riscontrata una colorazione giallo chiaro.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“1000 mg+200 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione” 1 flaconcino di vetro da 20 ml – AIC 036966012

“1000 mg+200 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione” 10 flaconcini di vetro da 20 ml – AIC 036966024

“1000 mg+200 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione” 1 flaconcino di vetro da 50 ml – AIC 036966036

“1000 mg+200 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione” 10 flaconcini di vetro da 50 ml – AIC 036966048

### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29 Giugno 2006

Data del rinnovo più recente: 02 Giugno 2010

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Amoxicillina Acido clavulanico Teva 2000 mg+200 mg polvere per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 2000 mg di amoxicillina (come sale sodico) e 200 mg di acido clavulanico (come sale di potassio).

Il contenuto di sodio di ciascun flaconcino è 6,8 mmol. Il contenuto di potassio di ciascun flaconcino è 1,0 mmol.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere cristallina bianca o biancastra.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Amoxicillina Acido clavulanico Teva 2000 mg+200 mg polvere per soluzione per infusione è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- Infezioni gravi dell'orecchio, naso e gola (come mastoiditi, ascessi peritonsillari, epiglottiti e sinusiti quando accompagnate da gravi segnali e sintomi sistemici)
- Esacerbazioni acute di bronchiti croniche (diagnosticate in modo adeguato)
- Polmonite acquisita in comunità
- Cistite
- Pielonefriti
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli in particolare cellulite, morsi di animale, ascesso dentale gravi con celluliti diffuse
- Infezioni ossee ed articolari, in particolare osteomielite
- Infezioni intra-addominali
- Infezioni dei genitali femminili

Profilassi alle infezioni associate a interventi chirurgici negli adulti che interessano:

- Il tratto gastrointestinale
- La cavità pelvica
- Testa e collo
- Chirurgia relativa al tratto biliare

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 amoxicillina/acido clavulanico 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.

Dove necessario, deve essere preso in considerazione l'uso di formulazioni alternative di amoxicillina/acido clavulanico (ad esempio quelle che forniscono dosi più alte di amoxicillina e/o differenti rapporti di amoxicillina - acido clavulanico), (vedere paragrafo 5.1).

Quando viene somministrato come raccomandato, amoxicillina/acido clavulanico polvere per soluzione per iniezione o infusione fornisce giornalmente 6000 mg di amoxicillina e 600 mg di acido clavulanico. Se si considera necessario aumentare la dose giornaliera di amoxicillina, si raccomanda di identificare un'altra formulazione di amoxicillina/acido clavulanico, al fine di evitare la somministrazione di dosi elevate non necessarie di acido clavulanico.

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 una rivalutazione da parte del medico (vedere paragrafo 4.4 relativo alla terapia prolungata).

Si devono tenere in considerazione le linee-guida locali sulle frequenze di somministrazione appropriate di amoxicillina/acido clavulanico.

#### Adulti e bambini di peso > 40 kg

Per il trattamento delle infezioni come indicato nel paragrafo 4.1:

- 1000 mg/100 mg ogni 8-12 ore, o
- 2000 mg/200 mg ogni 12 ore.

Per le infezioni molto gravi la dose può essere aumentata ad un massimo di 2000 mg/200 mg ogni 8 ore.

Per profilassi chirurgica	<p>Per operazioni di durata inferiore ad 1 ora, la dose di amoxicillina/acido clavulanico raccomandata va da 1000 mg/100 mg a 2000 mg/200 mg, da somministrare all'induzione dell'anestesia</p> <p>Per operazioni di durata superiore ad 1 ora, la dose raccomandata di amoxicillina/acido clavulanico va da 1000 mg/100 mg a 2000 mg/200 mg, da somministrare all'induzione dell'anestesia, fino a 3 dosi da 1000 mg/100 mg in 24 ore.</p> <p>Chiari segnali clinici di infezione durante l'operazione richiederanno un normale ciclo di terapia endovenosa o orale post-operatoria.</p>
---------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### Bambini di peso < 40 kg

Dosi raccomandate:

- *Bambini di età ≥ 3 mesi*: 50 mg/5 mg per kg ogni 8 ore.
- *Bambini di età inferiore ai 3 mesi o di peso inferiore a 4 kg*: 50 mg/5 mg per kg ogni 12 ore.

#### Anziani

Non si considera necessario un aggiustamento del dosaggio.

#### Danno renale

Gli aggiustamenti del dosaggio si basano sul livello massimo raccomandato di amoxicillina.

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

Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min., Amoxicillina Acido clavulanico Teva 2000 mg+200 mg polvere per soluzione per infusione deve essere usato solamente per la profilassi chirurgica e deve essere somministrato in una singola infusione.

#### Compromissione epatica

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

### Modo di somministrazione

Amoxicillina Acido clavulanico Teva è per uso endovenoso.

Amoxicillina Acido clavulanico Teva 2000 mg+200 mg polvere per soluzione per infusione deve essere somministrato per infusione endovenosa della durata di 30-40 minuti.

Amoxicillina Acido clavulanico Teva non è adatto per somministrazioni intramuscolari.

Ai bambini di età inferiore ai 3 mesi Amoxicillina Acido clavulanico Teva dovrebbe essere somministrato solo per infusione.

Il trattamento con Amoxicillina Acido clavulanico Teva può essere iniziato con l'uso di una preparazione endovenosa e completato con una appropriata preparazione orale, come considerato adatto per il singolo paziente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, 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 opportune precauzioni d'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 (incluse reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee severe). È più probabile che queste reazioni si verificano 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 un'infezione è dovuta ad un organismo amoxicillino-suscettibile si deve considerare un cambio di terapia da amoxicillina/acido clavulanico ad amoxicillina in accordo con le linee-guida ufficiali.

Questa formulazione di amoxicillina/acido clavulanico può non essere adatta per l'uso nel caso in cui vi sia un rischio elevato che i presunti patogeni abbiano una resistenza agli agenti beta-lattamici, non mediata da beta-lattamasi suscettibili all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. Alle dosi raccomandate fino a 1000 mg/100 mg ogni 8 ore, questa presentazione può non essere adatta per il trattamento dello *S. pneumoniae* penicillino-resistente. Per avere una copertura di questo patogeno, è richiesta una dose di almeno 2000 mg+200 mg ogni 12 ore.

In pazienti con funzionalità renale compromessa o in pazienti che ricevono dosi elevate, possono verificarsi convulsioni (vedere paragrafo 4.8).

Si deve evitare la somministrazione di amoxicillina/acido clavulanico qualora si sospetti la mononucleosi infettiva, poiché 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, durante la fase iniziale del trattamento, di un eritema generalizzato con pustole ed accompagnato da febbre, può essere un sintomo di pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Questa reazione richiede una sospensione di amoxicillina/acido clavulanico 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 principalmente nei pazienti maschi ed anziani e possono essere associati al trattamento prolungato. Questi eventi sono stati riportati molto raramente 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 parecchie settimane dopo l'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 un'appropriata terapia. In questa situazione i farmaci anti-peristaltici sono controindicati.

Durante una terapia prolungata si consiglia di verificare periodicamente le funzionalità sistemiche, comprese funzionalità renale, epatica ed ematopoietica.

Raramente è stato segnalato prolungamento del tempo di protrombina in pazienti in trattamento con amoxicillina/acido clavulanico. Dev'essere effettuato un appropriato monitoraggio nel caso di somministrazione concomitante con 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 danno renale, il dosaggio deve essere aggiustato in base al grado del danno (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 un'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, con i metodi non enzimatici, possono presentarsi risultati falsi positivi.

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

Sono stati riportati risultati positivi utilizzando il test Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA in pazienti che ricevevano amoxicillina/acido clavulanico e che, successivamente, sono stati trovati liberi 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, in pazienti che ricevono amoxicillina/acido clavulanico, i risultati positivi dei test devono essere interpretati con cautela e confermati da altri metodi diagnostici.

Questo farmaco contiene 6,8 mmol di sodio per flaconcino. Ciò deve essere tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta con apporto controllato di sodio.

Questo farmaco contiene 1 mmol di potassio per flaconcino. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti con ridotta funzionalità renale o nei pazienti che seguono una dieta ad apporto di potassio controllato.

#### **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 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).

##### Metotressato

Le penicilline possono ridurre l'escrezione di metotressato causando un potenziale aumento della 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 (MPA)

Riduzioni del 50% circa delle concentrazioni pre-dose (a valle) dell'MPA sono state riportate in soggetti che hanno ricevuto un trapianto di rene nei giorni immediatamente successivi l'inizio della terapia con amoxicillina più acido clavulanico. Tale effetto tendeva a diminuire continuando la terapia con amoxicillina più acido clavulanico e cessava dopo pochi giorni dall'interruzione della stessa. La modifica del livello di pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva all'MPA. Pertanto, non sono normalmente indicate modificazioni della dose di micofenolato mofetile in assenza di segni clinici di disfunzione del trapianto. Tuttavia, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio clinico durante l'uso dell'associazione 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, in questi casi, l'allattamento deve essere interrotto. La possibilità di sensibilizzazione deve essere tenuta in considerazione.

Amoxicillina/acido clavulanico deve essere somministrato durante il periodo dell'allattamento solo dopo la valutazione del beneficio/rischio da parte del medico.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare 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 ADR provenienti da studi clinici e da indagini post-marketing con amoxicillina/acido clavulanico, sono riportate di seguito, 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)

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	
Candidiasi mucocutanea	Comune
Sviluppo eccessivo di organismi non-suscettibili	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Leucopenia reversibile (compresa neutropenia)	Rara
Trombocitopenia	Rara
Agranulocitosi reversibile	Non nota
Anemia emolitica	Non nota
Prolungamento del tempo di sanguinamento e del tempo di protrombina <sup>1</sup>	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario<sup>10</sup></b>	
Edema angioneurotico	Non nota
Anafilassi	Non nota
Sindrome simil malattia da siero	Non nota
Vasculite da ipersensibilità	Non nota
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Capogiro	Non comune
Cefalea	Non comune
Convulsioni <sup>2</sup>	Non nota
Meningite asettica	Non nota
<b>Patologie vascolari</b>	
Tromboflebite <sup>3</sup>	Rara
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Diarrea	Comune
Nausea	Non comune
Vomito	Non comune

Indigestione	Non comune
Colite da antibiotici <sup>4</sup>	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Aumento di AST e/o ALT <sup>5</sup>	Non comune
Epatite <sup>6</sup>	Non nota
Ittero colestatico <sup>6</sup>	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo<sup>7</sup></b>	
Esantema della cute	Non comune
Prurito	Non comune
Orticaria	Non comune
Eritema multiforme	Rara
Sindrome di Stevens-Johnson	Non nota
Necrolisi epidermica tossica	Non nota
Dermatite esfoliativa bollosa	Non nota
Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) <sup>9</sup>	Non nota
Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Nefrite interstiziale	Non nota
Cristalluria <sup>8</sup>	Non nota
<sup>1</sup> Vedere paragrafo 4.4 <sup>2</sup> Vedere paragrafo 4.4 <sup>3</sup> Al sito di iniezione <sup>4</sup> Incluso colite pseudo membranosa e colite emorragica (vedere paragrafo 4.4) <sup>5</sup> Un aumento moderato di AST e / o ALT è stato osservato nei pazienti trattati con antibiotici beta-lattamici, ma il significato di queste scoperte è ignota. <sup>6</sup> Questi eventi sono stati riscontrati con alter penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4) <sup>7</sup> Se compare qualsiasi reazione cutanea di ipersensibilità, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4). <sup>8</sup> Vedere paragrafo 4.9 <sup>9</sup> Vedere paragrafo 4.4 <sup>10</sup> Vedere paragrafi 4.3 e 4.4	

#### 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### Sintomi e segni di sovradosaggio

Possono essere evidenti sintomi gastrointestinali e alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico. È 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.

È 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: combinazioni di penicilline, inclusi beta-lattamasi inibitori.

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, PBP) della via biosintetica del peptidoglicano batterico, un componente strutturale fondamentale 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 della sola amoxicillina non include organismi 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.

#### Meccanismi di resistenza

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

- Inattivazione da parte di quelle beta-lattamasi batteriche che non sono 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.

#### Breakpoint

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

Organismo	Breakpoint di suscettibilità (µg/ml)		
	Suscettibile	Intermedio	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2</sup>	≤ 2	-	> 2
Stafilococchi coagulase negativi <sup>2</sup>	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>5</sup>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>3</sup>	≤ 0,5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae <sup>1,4</sup>	-	-	> 8
Anaerobi Gram-negativi <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Anaerobi Gram-positivi <sup>1</sup>	≤ 4	8	> 8
Breakpoints non correlati alle specie <sup>1</sup>	≤ 2	4-8	> 8

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

<sup>2</sup> I valori riportati sono le concentrazioni di oxacillina

<sup>3</sup> I valori di breakpoint riportati in tabella sono basati sui breakpoint per l'ampicillina

<sup>4</sup> Il breakpoint di resistenza di R>8 mg/l assicura che tutti i ceppi isolati aventi meccanismi di resistenza siano riportati come resistenti

<sup>5</sup> I valori di breakpoint riportati in tabella sono basati sui breakpoint della benzilpenicillina

La prevalenza della resistenza per alcune specie selezionate può differire, sia da un punto di vista geografico sia da un punto di vista temporale. In particolare per il trattamento di infezioni gravi è opportuno verificare i dati locali relativi alla resistenza. In base alle necessità, è opportuno richiedere la consulenza di un esperto quando la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità dell'agente in almeno alcuni tipi di infezione è discutibile.

<b>Specie comunemente sensibili</b>
Micro-organismi aerobi Gram-positivi
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillina-sensibile) £ Stafilococchi coagulasi negativi (meticillina-sensibili) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup> <i>Streptococcus pyogenes</i> e altri streptococchi beta-emolitici <i>Streptococcus viridans</i> gruppo
Micro-organismi aerobi Gram-negativi
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> § <i>Pasteurella multocida</i>
Micro-organismi anaerobi
<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</b>
Micro-organismi aerobi Gram-positivi
<i>Enterococcus faecium</i> §
Micro-organismi aerobi Gram-negativi
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> : <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<b>Organismi resistenti</b>
Micro-organismi aerobi Gram-negativi
<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>
Altri micro-organismi
<i>Chlamydia trachomatis</i>

*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila pittaci*  
*Coxiella burnetti*  
*Mycoplasma pneumoniae*

§ Suscettibilità intermedia in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza

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

§ Tutti i ceppi con resistenza alla amoxicillina non mediata dai beta-lattamici sono resistenti ad amoxicillina/acido clavulanico.

<sup>1</sup> Questa presentazione di amoxicillina/acido clavulanico può non essere adatta al trattamento dello *Streptococcus pneumoniae* che è resistente alla penicillina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

<sup>2</sup> Ceppi con suscettibilità ridotta sono stati ritrovati in molti paesi dell'EU con una frequenza più alta del 10%

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Di seguito sono presentati i risultati di farmacocinetica di studi, nei quali amoxicillina/acido clavulanico (2000 mg/200 mg) è stato somministrato come infusione endovenosa a gruppi di volontari sani nell'arco di 30 minuti.

Media ( $\pm$ DS) dei parametri farmacocinetici					
Infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti					
Dose somministrata	Amoxicillina				
	Dose	Picco medio (g/ml)	T 1/2 (h)	AUC (h.mg/l)	Recupero (% da 0 a 6 h)
AMX/CA 2000 mg/200 mg	2000 mg	108 $\pm$ 21	-	119 $\pm$ 10,6	74,7
Acido clavulanico					
AMX/CA 2000 mg/200 mg	200 mg	13,9 $\pm$ 2,8	-	18,2 $\pm$ 3,0	51,4
AMX – amoxicillina, CA – acido clavulanico					

### Distribuzione

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

A seguito di somministrazione endovenosa, sia amoxicillina che acido clavulanico sono stati ritrovati nella colecisti, nel tessuto addominale, nella pelle, nel grasso, nei tessuti muscolari, nei liquidi sinoviale e peritoneale, nella bile e nel pus. Amoxicillina non si distribuisce adeguatamente nel fluido cerebrospinale.

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

### Biotrasformazione

L'amoxicillina è parzialmente escreta nelle urine come acido penicilloico inattivo in quantità equivalenti al 10-25% della dose iniziale. Nell'uomo, l'acido clavulanico è metabolizzato in modo estensivo ed è eliminato nelle urine, 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.

Nei soggetti sani, l'amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora ed una clearance totale media di circa 25 l/ora. Il 60-70% circa dell'amoxicillina e il 40-65% circa dell'acido clavulanico sono escreti immodificati nelle urine durante le prime 6 ore successive alla somministrazione di una dose singola da 500 mg+100 mg o da 1000 mg+200 mg di iniezione endovenosa. Diversi studi hanno

rilevato che, su un periodo di 24 ore l'escrezione urinaria era del 50-85% per l'amoxicillina e del 27-60% per l'acido clavulanico. 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 per bambini di età compresa tra 3 mesi circa e 2 anni e per bambini più grandi e adulti. Per i bambini molto piccoli (inclusi i neonati prematuri) durante la prima settimana di vita l'intervallo di somministrazione non deve superare le due volte al giorno, a causa dell'imaturità della via di eliminazione renale. Poiché è più probabile che i pazienti anziani abbiano una riduzione della funzionalità renale, occorre presentare cautela nella scelta della dose, e può essere utile monitorare la funzionalità renale.

#### Danno renale

La clearance sierica totale di amoxicillina/acido clavulanico si riduce in modo proporzionale alla riduzione della funzionalità renale. La riduzione della clearance del farmaco è più pronunciata per l'amoxicillina rispetto all'acido clavulanico, in quanto una maggior quantità di amoxicillina è escreta per via renale. Pertanto, la posologia, nel caso di danno renale, deve prevenire l'eccessivo accumulo di amoxicillina, mantenendo adeguati livelli di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.2).

#### Compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica, la scelta della dose deve essere effettuata con cautela, e la funzionalità epatica monitorata a intervalli regolari.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Il tempo durante il quale le concentrazioni plasmatiche del farmaco si mantengono al di sopra della minima concentrazione inibente ( $T > MIC$ ) è considerato essere il principale determinante dell'efficacia di amoxicillina.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva, i dati clinici non rivelano un particolare rischio per l'uomo.

Gli studi di tossicità a dosi ripetute di amoxicillina/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/acido clavulanico o con i suoi componenti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nessuno.

### **6.2 Incompatibilità**

Amoxicillina Acido clavulanico Teva 2000 mg+200 mg polvere per soluzione per infusione non deve essere aggiunto a soluzioni amminoacidiche, emulsioni grasse, soluzioni ematiche e di glucosio.

Amoxicillina Acido clavulanico Teva 2000 mg+200 mg polvere per soluzione per infusione è meno stabile in infusioni contenenti destrano o bicarbonato. La soluzione ricostituita, perciò, non deve essere aggiunta a tali infusioni ma può essere iniettata attraverso cannula per fleboclisi per un periodo di tre-quattro minuti.

A causa della disattivazione degli amminoglicosidi da parte di amoxicillina, è opportuno evitare la miscelazione *in-vitro*.

In alcuni casi, durante la miscelazione con una soluzione di lidocaina, si può verificare intorbidimento. È necessario in questi casi eliminare la soluzione.

### 6.3 Periodo di validità

Polvere: 2 anni.

Soluzione ricostituita per infusione: 60 minuti.

Da un punto di vista microbiologico, salvo il caso in cui il metodo di ricostituzione precluda il rischio di contaminazione microbica, le soluzioni per infusione devono essere usate immediatamente. Se non sono usate immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito sono responsabilità dell'utente.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nel contenitore originale.

Condizioni di conservazione dopo ricostituzione: non conservare a temperatura superiore a 25°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino(i) di vetro trasparente da 100 ml, tipo II, con tappo di gomma bromobutilica e cappuccio flip-off di alluminio.

Confezioni da 1 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Non sono richiesti requisiti particolari.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La ricostituzione deve essere effettuata in condizioni asettiche. Prima della somministrazione la soluzione deve essere ispezionata visivamente per escludere la presenza di particelle. La soluzione deve essere utilizzata solo se è limpida e priva di particelle. Qualsiasi soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

I flaconcini di Amoxicillina Acido clavulanico Teva 2000 mg+200 mg polvere per soluzione per infusione non sono adatti per l'uso multi-dose.

#### Preparazione di soluzioni per iniezione endovenosa

Amoxicillina Acido clavulanico Teva 2000 mg+200 mg polvere per soluzione per infusione non è adatto per l'iniezione in bolo. La somministrazione deve avvenire per infusione endovenosa.

#### Preparazione di soluzioni per infusione endovenosa

I flaconcini di amoxicillina/acido clavulanico 2000/200 mg sono diluiti con 100 ml di acqua per preparazioni iniettabili o dei seguenti liquidi: soluzione fisiologica, lattato di sodio 167 mmol/l, soluzione di Ringer, soluzione di Hartmann. Se il prodotto è disciolto in acqua per preparazioni iniettabili, come specificato, questa soluzione può essere miscelata con i seguenti solventi: Acqua per preparazioni iniettabili, soluzione fisiologica, lattato di sodio 167 mmol/l, soluzione di Ringer, soluzione di Hartmann.

Flaconcino di:	Acqua per preparazioni iniettabili	Volume dopo ricostituzione*	Concentrazione dopo ricostituzione *
2000/200 mg	100 ml	100,9 ml	19,8/2,0 mg/ml

\* Dati basati su studi di laboratorio

Le soluzioni per infusione endovenosa devono essere somministrate interamente entro 60 minuti dalla preparazione.

Dopo la dissoluzione può essere riscontrata una colorazione giallo chiaro.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“2000 mg+200 mg polvere per soluzione per infusione” 1 flaconcino di vetro da 100 ml – AIC 036966051

“2000 mg+200 mg polvere per soluzione per infusione” 10 flaconcini di vetro da 100 ml – AIC 036966063

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 29 Giugno 2006

Data del rinnovo più recente: 02 Giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**