

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg Compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa contiene 875 mg di amoxicillina (amoxicillina triidrato) e 125 mg di acido clavulanico (come *potassio clavulanato*).

Per gli eccipienti, vedere capitolo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Compresa biconvessa di forma oblunga con stampa 1000 su un lato, di colore giallo chiaro o bianco tendente al giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infezioni batteriche causate da microrganismi Gram-negativi e Gram-positivi resistenti all'amoxicillina, se la resistenza è correlata alle beta-lattamasi, i batteri sono comunque sensibili alla combinazione di amoxicillina e acido clavulanico (vedere sezione 5.1).

Le compresse di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg sono adatte per il trattamento delle seguenti indicazioni:

- Infezioni
- del tratto respiratorio superiore e inferiore, incluso
 - otite media
 - sinusite acuta
 - esacerbazione acuta della bronchite cronica
 - polmonite acquisita in comunità
 - del tratto urinario superiore e inferiore
 - della cute e dei tessuti molli

Prima della prescrizione delle compresse di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg devono essere fatte delle riflessioni in riferimento alla normativa ufficiale sull'appropriato utilizzo degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio delle compresse di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg dipende dall'età, peso corporeo, funzionalità renale, gravità e localizzazione dell'infezione e dall'agente batterico, presunto o accertato.

Adulti, adolescenti e bambini di peso corporeo superiore a 40 kg:

La posologia usuale è di 875 mg + 125 mg 2 volte al giorno. La singola dose deve essere assunta ad intervalli regolari durante il giorno; idealmente a intervalli di 12 ore.

Bambini di circa 12-40 kg di peso corporeo (tra 2 e 12 anni di età)

A causa del dosaggio, le compresse di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg non sono adatte per i bambini con un peso corporeo al di sotto dei 40 kg (tra i 2 e 12 anni). Per questo gruppo di pazienti sono disponibili altri dosaggi di amoxicillina/acido clavulanico.

Pazienti anziani

Sebbene non sia necessaria una riduzione della dose nei pazienti anziani, sani, alcuni pazienti devono essere trattati con cautela e deve essere considerato un regolare controllo della funzionalità epatica (vedere sezione 4.8).

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale l'escrezione di clavulanato e amoxicillina attraverso i reni è ritardata. Le compresse di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg possono essere somministrate solo a pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare > 30 ml/min. In questo caso non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Pazienti con insufficienza epatica

Le compresse di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg non devono essere somministrate a pazienti che hanno avuto esperienza di una reazione avversa epatica in un precedente trattamento con amoxicillina/acido clavulanico (vedere sezione 4.3). Per i pazienti con una storia di insufficienza epatica non correlata ad amoxicillina/acido clavulanico è necessario effettuare un monitoraggio della funzionalità epatica durante il trattamento. Questo è inoltre raccomandato anche nei pazienti che mostrano sintomi di reazione avversa epatica. Il trattamento dovrebbe essere riconsiderato sulla base del deterioramento della funzionalità epatica.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere ingerite con acqua e possono essere masticate.

Per evitare la comparsa di sintomi gastrointestinali, è preferibile assumere l'amoxicillina/acido clavulanico subito prima dei pasti.

Durata del trattamento

Di regola le compresse di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg sono somministrate per altri 3 o 4 giorni dopo il miglioramento dei sintomi clinici. La terapia per oltre 10 giorni è indicata nel trattamento delle infezioni da streptococchi beta-emolitici in modo da prevenire complicazioni tardive (come febbre reumatica, glomerulonefrite). Comunque le compresse di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg non devono essere usate per più di 14 giorni senza valutazione della funzionalità epatica del paziente (vedere sezione 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'amoxicillina, all'acido clavulanico o ad uno degli eccipienti.
- Ipersensibilità ad uno degli altri antibiotici β -lattamici come penicilline e cefalosporine.
- Precedente storia di ittero o disfunzione epatica associati ad amoxicillina/clavulanato.

I pazienti affetti da infezione da mononucleosi (febbre ghiandolare) e i pazienti affetti da leucemia linfatica hanno un alto rischio di esantema e quindi amoxicillina/clavulanato non deve essere somministrato in queste patologie per una concomitante insorgente infezione batterica.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

In seguito a somministrazione orale di amoxicillina/acido clavulanico sono stati raramente riportati seri ed occasionalmente fatali casi di ipersensibilità (reazioni anafilattiche) (vedere sezione 4.8). Queste reazioni sono più comuni per i pazienti con una storia di ipersensibilità ai beta-lattami ma possono anche insorgere in assenza di qualche storia simile.

Il trattamento con le compresse di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg deve essere interrotto immediatamente e sostituito con un'altra terapia idonea. Può essere necessaria una terapia adatta a trattare i sintomi di una reazione anafilattica, come l'immediata somministrazione di epinefrina, steroidi somministrati per endovena e il trattamento dell'insufficienza respiratoria.

Le compresse di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg devono essere utilizzate con cautela nei pazienti con diatesi allergica o asma, dal momento che alcuni pazienti sono più portati a rispondere con reazioni allergiche.

Così come nel caso di altri antibiotici a largo spettro, possono insorgere superinfezioni dovute ad una crescita eccessiva di organismi non suscettibili e lieviti.

Se intervengono queste superinfezioni, il prodotto medicinale deve essere sospeso e/o deve essere iniziata una terapia appropriata.

I pazienti con gravi disturbi gastrointestinali con vomito e/o diarrea non devono essere trattati con compresse di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg dal momento che non può essere garantito un assorbimento adeguato del farmaco. In questi casi è raccomandato un trattamento parenterale.

In caso di grave e persistente diarrea, deve essere considerata la possibilità di colite pseudomembranosa e se non passa, la terapia deve essere sospesa e devono essere prese misure appropriate. Le misure necessarie devono essere prese anche se interviene una colite emorragica. In tal caso l'uso di farmaci antiperistaltici è controindicato.

La somministrazione delle compresse di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg a pazienti con segni di insufficienza epatica o con grave insufficienza epatica deve essere iniziata con cautela. La funzionalità epatica deve essere monitorata su basi regolari nei pazienti che mostrano sintomi di insufficienza epatica e la sospensione della terapia deve essere considerata nel caso di peggioramento di questi parametri durante il trattamento.

L' Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg non è raccomandata per i pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare ≤ 30 ml/min (vedere sezioni 4.2 e 4.3).

In caso di trattamento a lungo termine (più di 10-14 giorni) sono indicati controlli regolari delle funzioni renale ed epatica.

La presenza di elevate concentrazioni di amoxicillina nelle urine può causare la precipitazione dell'amoxicillina nei cateteri urinari. In questi casi, quindi, il catetere deve essere controllato ad intervalli regolari.

Per minimizzare la possibilità di formazione di cristalli di amoxicillina nelle urine ad alti dosaggi, devono essere mantenuti un'adeguata introduzione di liquido e produzione di urina.

Il rischio di enantema è maggiore nei pazienti con mononucleosi (mononucleosi infettiva) e leucemia linfatica. Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg Compresse non dovrà pertanto essere utilizzato per il trattamento di infezioni batteriche in presenza delle suddette condizioni.

Le compresse di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg contengono 24,5 mg di potassio per compressa.

Contiene saccarosio. Le compresse di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg non devono essere somministrate a pazienti con i rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarosio-isomaltasi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Altri antibiotici o chemioterapici

Esiste la possibilità che l'azione antibatterica dell'amoxicillina sia antagonizzata dalla co-somministrazione di macrolidi, tetracicline, sulfonamidi o cloramfenicolo.

Probenecid

La co-somministrazione di probenecid non può essere raccomandata. La somministrazione concomitante di probenecid porta ad un aumento e prolungamento delle concentrazioni sieriche e biliari dell'amoxicillina, in seguito all'inibizione dell'escrezione renale. Tuttavia, questo non interferisce con l'eliminazione dell'acido clavulanico.

Allopurinolo

La somministrazione concomitante di allopurinolo e amoxicillina aumenta l'incidenza di reazioni allergiche cutanee.

Digossina

E' stato riportato che la somministrazione concomitante di amoxicillina e digossina risulta in elevati livelli sierici di digossina.

Disulfiram

L'amoxicillina non deve essere assunta insieme al disulfiram (per effetto-acetaldeide).

Metotrexato

La somministrazione concomitante del metotrexato può portare ad un aumento della tossicità del metotrexato stesso (ad es. soppressione midollare e mucosite). I livelli di metotrexato nel siero devono essere monitorati attentamente nei pazienti che ricevono contemporaneamente amoxicillina. L'amoxicillina diminuisce la clearance renale di metotrexato, probabilmente per competizione al sistema di secrezione tubulare comune.

Venlafaxina

La co-somministrazione con venlafaxina può aumentare lo sviluppo della sindrome da serotonina.

Anticoagulanti

E' stato osservato un prolungamento del tempo di protrombina con l'uso concomitante di anticoagulanti cumarinici, come warfarin.

Contraccettivi ormonali

La somministrazione contemporanea di amoxicillina e contraccettivi orali è stata collegata con la possibilità di diminuiti livelli plasmatici di estrogeni e progesterone e può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Le pazienti dovrebbero essere avvisate di utilizzare misure contraccettive supplementari, non ormonali.

Altre forme di interazione

I metodi non enzimatici per la determinazione di zucchero nelle urine possono risultare falsamente positivi. Allo stesso modo il test dell'urobilinogeno può essere alterato.

L'amoxicillina può diminuire la quantità di estriolo urinario nelle donne in stato di gravidanza.

La diarrea può diminuire l'assorbimento di altri prodotti medicinali e conseguentemente ha un'influenza negativa sulla loro efficacia.

La diuresi forzata porterà ad un aumento dell'eliminazione di amoxicillina che risulta in una diminuzione delle sue concentrazioni nel siero.

4.6 Gravidanza ed allattamento

In seguito alla somministrazione di amoxicillina/acido clavulanico a donne in gravidanza non sono stati osservati effetti nocivi sul feto o sul neonato.

Comunque, un singolo studio su donne con prematura rottura dell'amnio ha riportato che il trattamento profilattico con amoxicillina/acido clavulanico può essere associato ad un aumentato rischio di enterocolite necrosante nei neonati.

Come misura precauzionale, le compresse di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg devono essere somministrate durante la gravidanza dopo la valutazione dei benefici/rischi da parte del medico curante. Le compresse di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg devono essere evitate durante il primo trimestre di gravidanza.

Entrambe le sostanze raggiungono l'embrione/feto attraverso la placenta e sono escrete nel latte materno (i possibili effetti dell'acido clavulanico sui neonati allattati al seno sono tuttora sconosciuti). E' quindi possibile la comparsa di diarrea e infezioni da funghi delle membrane mucose nei neonati allattati al seno; in questo caso il neonato dovrà essere svezzato. Occorre inoltre tenere presente la possibilità di sensibilizzazione.

Come misura precauzionale, amoxicillina/acido clavulanico deve essere usata durante l'allattamento dopo valutazione da parte del medico curante dei rischi/benefici.

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

Amoxicillina/acido clavulanico ha una minore o moderata influenza sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Amoxicillina/acido clavulanico può qualche volta essere associato con reazioni avverse come per esempio, raramente a vertigini e, ancora meno spesso, convulsioni che possono alterare la capacità di guidare veicoli, operare con macchinari e/o lavorare in sicurezza (vedere sezione 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi globali sono stati riportati nel 13 % dei pazienti

Reazioni allergiche

Le reazioni allergiche cutanee sono più comuni che con le altre penicilline e, di solito, hanno un carattere maculopapulare. In una minoranza di casi si è osservato un così chiamato "fifth day rash" (esantema morbilliforme), 5 – 11 giorni dopo l'inizio della terapia. Questo dipende dalla dose e dalle condizioni del paziente.

Tratto gastrointestinale

I disturbi gastro-intestinali sono generalmente passeggeri e non gravi. Possono essere di solito controllati prendendo le compresse prima dei pasti.

Funzione epatica

Di solito gli eventi avversi epatici insorgono nei pazienti di sesso maschile e negli anziani, particolarmente quelli con un'età superiore ai 65 anni. Il rischio aumenta con una durata del trattamento più lunga di 14 giorni. Queste reazioni sono state riportate molto raramente nei bambini.

Usualmente i segnali ed i sintomi insorgono durante il trattamento o subito dopo. Tuttavia, in alcuni casi questi possono non comparire fino a parecchie settimane dopo la cessazione del trattamento. Le reazioni epatiche sono di solito transitorie, ma in alcuni casi gravi. Molto raramente sono stati riportati casi fatali. Di solito questi coinvolsero i pazienti affetti da una grave pre-esistente patologia o i pazienti che usavano amoxicillina/acido clavulanico contemporaneamente a prodotti medicinali potenzialmente epatotossici.

La lista sotto riportata mostra, in ordine decrescente di frequenza, le reazioni avverse per sistema organo classe.

Comuni (>1/100, <1/10)

Alterazioni dell'apparato gastro-intestinale: disturbi gastrici, nausea, vomito, flatulenza, diarrea o feci molli, esantema (particolarmente nella regione della bocca), secchezza delle fauci, disturbi del gusto.

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione: dolore addominale.

Alterazioni del sistema immunitario: Ipersensibilità tipo I (tipo orticaria, porpora). La comparsa immediata di orticaria indica una reazione allergica all'amoxicillina e la terapia deve perciò essere sospesa.

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo: esantema, prurito.

Non comuni (>1/1.000, < 1/100)

Alterazioni dell'apparato gastro-intestinale: Dispepsia

Rari (>1/10.000, <1/1.000)

Alterazioni del sangue e sistema linfatico: alterazioni dei valori sanguigni, trombocitosi.

Alterazioni dell'apparato gastro-intestinale: candidosi interstiziale.

Alterazioni del sistema epato-biliare: ittero colestatico, epatite.

Alterazioni del sistema immunitario: malattie del siero, edema angioneurotico (edema di Quincke), vasculite allergica, eosinofilia, febbre da farmaco, edema della laringe, anemia emolitica.

Indagini: tempo di sanguinamento (prolungamento), prolungamento del tempo di protrombina, aumento moderato e reversibile degli enzimi epatici.

Alterazioni del sistema nervoso: vertigini, cefalea, convulsioni (nei casi di disturbata funzionalità renale o nei casi di alti dosaggi).

Disturbi psichiatrici: ipercinesia (reversibile)
Alterazioni renali e delle vie urinarie: nefrite interstiziale.

Molto rari (<1/10.000)

Alterazioni del sangue: leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia, pancitopenia, anemia o mielosoppressione. Questi sintomi sono reversibili dopo la sospensione della terapia.

In aggiunta sono stati osservati colite pseudomembranosa, reazioni anafilattiche, eritema multiforme (inclusa la sindrome di Stevens-Johnson), dermatite esfoliativa bollosa (inclusa necrolisi epidermica tossica), sviluppo D della lingua nera e scoloramento dei denti.

In alcuni casi, la colite pseudomembranosa e le reazioni di ipersensibilità acuta (come le reazioni anafilattiche) possono essere una minaccia per la vita. Di conseguenza, se alcuni di questi effetti collaterali insorgono inavvertitamente o sono inaspettatamente gravi deve essere consultato il medico senza indugio (vedere sezione 4.4).

Nel caso in cui insorgano convulsioni (epilettiformi), sono indicate le solite corrispondenti misure di emergenza (come tenere il passaggio dell'aria, anticonvulsivi come diazepam o barbiturici).

Nel caso di reazioni allergiche sono indicate le necessarie misure di emergenza.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi da intossicazione

I sintomi da sovradosaggio corrispondono ampiamente al profilo degli effetti indesiderati (vedere sezione 4.8). Il sovradosaggio può portare a sintomi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea con possibile scompenso dell'equilibrio elettrolitico e dei fluidi.

Trattamento dell'intossicazione

Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio.

Deve essere indotto il vomito od effettuare una lavanda gastrica, seguita dalla somministrazione di carbone attivo e di un lassativo attivo osmoticamente (sodio solfato). Deve essere mantenuto l'equilibrio elettrolitico e la quantità di fluidi. Le convulsioni possono essere trattate con diazepam. Altri sintomi devono essere trattati sintomaticamente.

In caso di grave insufficienza renale, deve essere effettuata l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici beta-lattamici; combinazioni di penicillina e inibitori della beta-lattamasi, codice ATC: JO1CR02

Meccanismo d'azione

L'amoxicillina è una aminobenzilpenicillina semi-sintetica battericida, appartenente al gruppo delle sostanze antibiotiche ad ampio spettro. Legandosi alle transpeptidasi inibisce il legame crociato delle strutture cellulari. Il risultato dell'instabilità è la morte della cellula. L'azione del clavulanato che inibisce la beta-lattamasi allarga lo spettro dell'amoxicillina fino ad includere un ampio range di microrganismi inclusi molti di quelli resistenti agli altri antibiotici beta-lattamici.

Il clavulanato è un prodotto naturale dello *Streptomyces clavuligerus* e la sua struttura assomiglia a quella del nucleo della penicillina. Di per se ha una blanda attività antibatterica. Il clavulanato è un composto beta-lattamico strutturalmente correlato alla amoxicillina e alle altre penicilline che conserva il legame amidico del gruppo beta-lattamico del composto originale.

La maggior caratteristica del clavulanato è la sua azione inibente l'enzima, che protegge l'amoxicillina dalla degradazione da parte delle più generali beta-lattamasi esistenti dei stafilococchi e delle beta-lattamasi codificate da plasmidi dei batteri gram-negativi.

Punti di rottura

I punti di rottura MIC (in accordo a NCCLS) per amoxicillina/clavulanato di un numero di patogeni importanti sono classificati sotto come sensibile, mediamente sensibile o resistente.

	Sensibile	Mediamente sensibile	Resistente
Enterobatteriacee	< 8/4 mg/L	16/8 mg/L	> 32/16 mg/L
Specie Staphylococcus	< 4/2 mg/L		> 8/4 mg/L
Specie Haemophilus	< 4/2 mg/L		> 8/4 mg/L
Streptococcus pneumonia	< 0.5/0.25 mg/L	1/0.5 mg/L	> 2/1 mg/L

Sensibilità

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e, per organismi selezionati, sono necessarie informazioni locali sul soggetto, specialmente nel caso di gravi infezioni. Allo stesso tempo, microrganismi classificati come mediamente sensibili o resistenti sulla base dei punti di rottura generalmente accettati (vedere la tabella) o delle informazioni generali, possono essere sensibili nella pratica clinica a seconda della locazione della infezione. La tabella dà solo un'indicazione sulla probabilità che il microrganismo sia sensibile o no all'amoxicillina/clavulanato. Informazioni limitate circa il livello Europeo di resistenza acquisita per ogni microrganismo sono riportate di seguito.

Sensibilità dei patogeni e prevalenza di resistenza in Europa verso amoxicillina/clavulanato

MICROORGANISMI	RESISTENZA- PREVALENZA IN EU	MICROORGANISMI	RESISTENZA- PREVALENZA IN EU
SENSIBILI		MEDIAMENTE SENSIBILI	
<u>Organismi Gram-positivi</u>		<u>Organismi Gram-negativi</u>	
Enterococcus faecalis ⁵	<1%	Escherichia coli ^{1,4}	0 - 16.7%
Listeria monocytogenes		Klebsiella pneumoniae ^{1,4}	0 - 9.1%
Staphylococcus aureus (methicillin-S) ¹		Proteus vulgaris ⁴	Sopra il 21% ³
Streptococcus pneumoniae ^{1,4}	0% - 23.4%	Shigella species ⁴	Sopra il 79%
Streptococcus pyogenes ¹		RESISTENTI	
<u>Organismi Gram-negativi</u>		<u>Organismi Gram-positivi</u>	
Brucella species	<1%	Staphylococcus aureus ⁴ (methicillin-R)	82%
Bordetella pertussis		<u>Organismi Gram-negativi</u>	94.3%
Haemophilus influenzae ⁴	0%	Enterobacter aerogenes ⁴	
Legionella species		Enterobacter cloacae ⁴	
Moraxella catarrhalis ^{1,4}	2.7 - 3.6%	Morganella morganii ⁴	
Neisseria gonorrhoea ⁴	15%	Pseudomonas aeruginosa ⁴	
Neisseria meningitidis ⁵		Serratia species ⁴	
Proteus mirabilis ⁴		Providencia rettgeri ⁴	
Salmonella species ⁴		<u>Altri</u>	
<u>Anaerobi</u>		Chlamydia species	
Bacteroides fragilis ⁴		Mycoplasma species	
Clostridium difficile		Rickettsia species	
Clostridium perfringens			
Clostridium species			
Peptostreptococcus species			

1): L'efficacia clinica per le specie sensibili è stata dimostrata nelle indicazioni cliniche approvate per gli isolati sensibili.

2): Sulla base di dati francesi e tedeschi

3): Sulla base di dati spagnoli

4): Specie con ceppi che producono beta-lattamasi

5): Occasionalmente sono stati trovati ceppi che producono beta-lattamasi

Resistenza crociata

Può insorgere resistenza crociata, in particolare verso altri antibiotici beta-lattamici e macrolidi e questa dipende dal tipo di meccanismo di resistenza del patogeno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Una dose singola orale di Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg + 125 mg compresse porta per l'amoxicillina a livelli plasmatici di picco di circa 12 µg/ml (C_{max}) dopo circa 1.5 h (t_{max}) e per il clavulanato a livelli plasmatici di picco di circa 3 µg/ml dopo circa 1 h. Le aree sotto le curve tempo vs concentrazione (AUC) di amoxicillina e clavulanato sono circa 33 e 6 µg · h/l rispettivamente. Circa il 70 – 90 % di una dose orale di amoxicillina è assorbita sistemicamente. La biodisponibilità orale assoluta di clavulanato è variabile con un range tra 31 e 99%.

Il legame con le proteine plasmatiche di amoxicillina e clavulanato è stato riportato ammontare rispettivamente a 17-20% e 22%.

La clearance media totale per entrambe le sostanze attive varia circa 25 l/h e la media delle emivite (t_{1/2}) di entrambe le sostanze attive era rispettivamente di 1.1 e 0.9 h. L'escrezione urinaria di amoxicillina e clavulanato infatti è stata riportata ammontare rispettivamente a 60 – 80 % e 30-50% nelle 6 ore.

Sebbene la maggior quantità di amoxicillina sia escreta in forma immodificata, intervengono alcune idrolisi dell'anello beta-lattamico che portano ad un aumento di acidi penicillio e penamaldico come principali metaboliti i quali vengono pure escreti con le urine. Il clavulanato è soggetto ad un metabolismo considerevolmente esteso cioè idrolisi e successiva decarbossilazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sia negli animali adulti, sia nei neonati la tossicità acuta è molto bassa. La DL₅₀ dell'acido clavulanico è determinata per il contenuto di potassio. La concomitante somministrazione di acido clavulanico ed amoxicillina non mostra una tossicità inaspettata o sinergica.

Tossicità cronica

Sono state osservate leggere alterazioni dei valori chimici ed ematologici del sangue ad alti dosaggi (da 20 a 50 volte superiori alla dose massima nell'uomo). Tali alterazioni sono scomparse totalmente in seguito alla sospensione del trattamento.

Potenziale mutageno e cancerogeno

Negli studi *in vitro* e *in vivo* non sono stati osservati segni importanti di potenzialità mutagena per la combinazione di amoxicillina e acido clavulanico.

Tossicità riproduttiva

In studi condotti su ratti e topi non è stato osservato alcun effetto sulla gravidanza, nessun effetto embriofetale o malformazioni alle dosi fino a 1000 mg/kg/die. Dopo la somministrazione di 200 o 500 mg/kg/die nell'alimentazione durante il periodo fetale e l'allattamento, i pesi alla nascita dei ratti esposti era chiaramente più basso di quello del gruppo di controllo. Non sono state osservate malformazioni o altre anomalie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, crospovidone, povidone K 25, silice colloidale anidra, saccarina sodica, magnesio stearato, aroma vaniglia (include maltodestrina, saccarosio, glicole propilenico), ipromellosa, acido stearico, macrogol 6000, giallo chinolina (E104), titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flacone di vetro: 3 anni.

Strip Al/Al: 2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Flacone di vetro: Tenere il contenitore ben chiuso.
Strip: Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro marrone (tipo III) con tappo a vite in alluminio ed essiccatore attaccato (rivestimento membranoso e gel bianco), oppure strips (Al/Al) con 6, 7, 10, 12, 15, 20, 30, 40 o 100 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via D. Scarlatti, 31 - 20124 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 6 Cpr strip	AIC n. 036820013/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 7 Cpr strip	AIC n. 036820025/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 10 Cpr strip	AIC n. 036820037/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 12 Cpr strip	AIC n. 036820049/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 15 Cpr strip	AIC n. 036820052/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 20 Cpr strip	AIC n. 036820064/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 30 Cpr strip	AIC n. 036820076/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 40 Cpr strip	AIC n. 036820088/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 100 Cpr strip	AIC n. 036820189/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 6 Cpr bot.	AIC n. 036820090/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 7 Cpr bot.	AIC n. 036820102/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 10 Cpr bot.	AIC n. 036820114/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 12 Cpr bot.	AIC n. 036820126/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 15 Cpr bot.	AIC n. 036820138/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 20 Cpr bot.	AIC n. 036820140/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 30 Cpr bot.	AIC n. 036820153/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 40 Cpr bot.	AIC n. 036820165/M
Amoxicillina + Acido Clavulanico EG 875 mg+125 mg Compresse, 100 Cpr bot.	AIC n. 036820177/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

16 Maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2006