

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amoxicillina e Acido clavulanico Mylan Generics 875 mg/125 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:

amoxicillina triidrata 1004,5 mg
equivalente a amoxicillina 875 mg
Potassio clavulanato 148,9 mg
equivalente a acido clavulanico 125 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse rivestite con film sono oblunghe, di colore giallo pallido, con una linea di frattura.

La linea di frattura serve solo per facilitare la rottura della compressa per rendere più facile l'ingestione e non per dividere la compressa in due parti uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Amoxicillina Acido clavulanico Mylan Generics è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)
- otite media acuta
- riacutizzazioni della bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)
- polmoniti acquisite in comunità
- cistite
- pielonefrite
- infezioni della cute e dei tessuti molli, in particolare cellulite, morso di animali, grave ascesso dentale con cellulite diffusa
- infezioni delle ossa e delle articolazioni, in particolare osteomielite.

Devono essere tenute in considerazione le linee-guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti anti-batterici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le dosi sono espresse complessivamente in termini di contenuto in amoxicillina/acido clavulanico, eccetto quando le dosi sono stabilite in termini di componenti individuali.

Il dosaggio di Amoxicillina e Acido clavulanico Mylan Generics 875 mg/125 mg compresse rivestite con film scelto per trattare le singole infezioni deve tenere conto di:

- patogeni sospetti e loro probabile sensibilità agli agenti antibatterici (vedere paragrafo 4.4),
- gravità e localizzazione dell'infezione
- età, peso e funzionalità renale del paziente, come mostrato in seguito.

Se necessario deve essere considerato l'uso di presentazioni alternative (ad es. quelle con dosaggi più elevati di amoxicillina e/o un diverso rapporto tra amoxicillina ed acido clavulanico) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Per adulti e ragazzi ≥ 40 Kg questa formulazione di amoxicillina acido clavulanico fornisce una dose massima giornaliera di 1750 mg di amoxicillina/250 mg di acido clavulanico con il dosaggio di 2 volte al giorno e di 2625 mg di amoxicillina/375 mg di acido clavulanico con dosaggio di 3 volte al giorno, quando somministrato come raccomandato in seguito.

Per bambini < 40 kg questa formulazione di amoxicillina acido clavulanico fornisce una dose massima giornaliera di 1000-2800 mg di amoxicillina/143-400 mg di acido clavulanico quando somministrato come raccomandato in seguito.

La durata della terapia deve essere determinata in base alla risposta del paziente. Alcune infezioni (ad es. osteomielite) richiedono periodi di trattamento più prolungati. Il trattamento non deve superare i 14 giorni senza una revisione (vedere paragrafo 4.4).

Adulti e ragazzi con peso > 40 kg

Dosi raccomandate:

- Dose standard (per tutte le indicazioni): 875 mg/125 mg due volte al giorno;
- Dose più elevata (particolarmente per infezioni come otite media, sinusite, infezioni delle basse vie respiratorie ed infezioni delle vie urinarie): 875 mg/125 mg tre volte al giorno.

Bambini < 40 kg

I bambini possono essere trattati con formulazioni in compresse o in sospensione.

Dosi raccomandate:

- Da 25 mg/3,6 mg/kg/die a 45 mg/6,4 mg/kg/die suddivisi in due dosi
- Fino a 70 mg/10 mg/kg/die suddivisi in 2 dosi possono essere considerati per alcune infezioni (come otite media, sinusite, infezioni delle basse vie respiratorie)

Poiché le compresse non possono essere divise, i bambini che pesano meno di 25 kg non devono essere trattati con le compresse di Amoxicillina Acido Clavulanico Mylan Generics.

La tabella sottostante indica la dose ricevuta (mg/kg di peso corporeo) in bambini che pesano dai 25 kg ai 40 kg dopo somministrazione di una singola compressa da 875 mg/125 mg

Peso corporeo [kg]	40	35	30	25	Singola dose raccomandata [mg/kg di peso corporeo] (vedere sopra)
Amoxicillina [mg/kg di peso corporeo] per singola dose (1 compressa rivestita con film)	21.9	25.0	29.2	35.0	12.5 – 22.5 (fino a 35)
Acido Clavulanico [mg/kg di peso corporeo] per singola dose (1 compressa rivestita con film)	3.1	3.6	4.2	5.0	1.8 – 3.2 (fino a 5)

I bambini che pesano meno di 25 kg devono preferibilmente essere trattati con amoxicillina/acido clavulanico in sospensione o in bustine pediatriche.

Non sono disponibili dati clinici per amoxicillina/acido clavulanico nel rapporto 7:1 relativamente a dosi maggiori di 45 mg/6,4 mg/kg/die in bambini minori di 2 anni.

Anziani

Non sono considerati necessari aggiustamenti della dose.

Compromissione della funzionalità renale

Nessun aggiustamento della dose è richiesto in pazienti con clearance della creatinina maggiore di 30 ml/min.

In pazienti con clearance della creatinina minore di 30 ml/min, l'uso di amoxicillina ed acido clavulanico nel rapporto 7:1 non è raccomandato poiché non sono disponibili raccomandazioni per l'aggiustamento della dose.

Compromissione della funzionalità epatica

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

Modo di somministrazione

Uso orale.

Amoxicillina e Acido clavulanico Mylan Generics deve essere somministrata al pasto per ridurre la possibilità di disturbi gastrici.

La terapia può iniziare per via parenterale secondo l'RCP delle formulazione e.v. e continuata con una preparazione orale.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità alle sostanze attive, alle penicilline o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti di grave reazione immediata da ipersensibilità (ad es. anafilassi) ad altri agenti beta-lattamici (ad es. cefalosporine, carbapenem o monobactam).

Precedenti di ittero o disfunzione epatica associata a precedenti trattamenti con amoxicillina/acido clavulanico (vedere paragrafo 4.8).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniziare la terapia con amoxicillina/acido clavulanico deve essere fatta un'attenta indagine riguardo a pregresse reazioni di ipersensibilità a penicilline, cefalosporine o altre agenti beta-lattamici (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

In pazienti in terapia con penicillina sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (incluse reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee severe). Queste reazioni sono più probabili in individui con anamnesi di ipersensibilità alla penicillina ed in individui atopici. Se compare una reazione allergica, amoxicillina/acido clavulanico deve essere sospesa e deve essere instaurata un'appropriata terapia alternativa.

Nel caso in cui sia provato che un'infezione è dovuta ad un organismo sensibile alla amoxicillina, si deve considerare il passaggio da amoxicillina/acido clavulanico all'amoxicillina, in accordo alle linee-guida ufficiali.

Questa formulazione di amoxicillina/acido clavulanico non è adatta all'uso quando vi è un elevato rischio che i presunti patogeni abbiano una resistenza agli agenti beta-lattamici che non è mediata da beta-lattamasi non sensibili all'inibizione dell'acido clavulanico. Questa formulazione non deve essere usata per trattare *S. pneumoniae* resistente alla penicillina.

Convulsioni possono comparire in pazienti con funzionalità renale compromessa o in quelli che assumono dosi elevate (vedere paragrafo 4.8).

Amoxicillina/acido clavulanico deve essere evitata se si sospetta una mononucleosi infettiva, poiché dopo l'uso di amoxicillina la comparsa di un rash morbilliforme è stata associata a questa condizione.

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

L'uso prolungato può occasionalmente causare il supersviluppo di organismi non specifici.

La comparsa, all'inizio del trattamento, di un eritema generalizzato con febbre, associato con pustole può essere un sintomo di una pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Questa reazione richiede la sospensione di amoxicillina/acido clavulanico ed è una controindicazione ad ogni successiva somministrazione di amoxicillina.

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

Eventi di tipo epatico sono stati riportati principalmente in pazienti maschi ed anziani e possono essere associati con un trattamento prolungato. Questi eventi sono stati riportati molto raramente in bambini. In tutte le popolazioni i segni e sintomi di solito compaiono durante o subito dopo il trattamento, ma in alcuni casi possono non risultare evidenti fino a diverse settimane dopo che il trattamento è cessato. Questi eventi sono di solito reversibili.

Gli eventi epatici possono essere gravi ed in circostanze estremamente rare, sono stati riportati casi fatali. Questi sono quasi sempre comparsi in pazienti con gravi malattie

concomitanti o che prendevano medicinali concomitanti noti per possedere un potenziale per effetti epatici (vedere paragrafo 4.8).

Colite associata all'uso di antibiotici è stata riportata per quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa l'amoxicillina e può variare da lieve a pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Pertanto è importante considerare questa diagnosi in pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di qualsiasi antibiotico. Se compare diarrea associata all'uso di antibiotico, Amoxicillina Acido clavulanico Mylan Generics deve essere sospesa immediatamente, deve essere consultato un medico e si deve iniziare una terapia appropriata. Medicinali antiperistaltici sono controindicati in tale situazione.

Durante una terapia prolungata si consiglia una valutazione periodica della funzionalità di organi e sistemi, inclusi quelli renale, epatico ed emopoietico.

Prolungamento del tempo di protrombina è stato riportato raramente in pazienti trattati con amoxicillina/acido clavulanico. Quando viene prescritta la concomitante somministrazione di anticoagulanti si deve intraprendere un adeguato monitoraggio. Aggiustamenti della dose degli anticoagulanti orali possono essere necessari per mantenere il livello desiderato di anti-coagulazione (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Nei pazienti con compromissione renale la dose deve essere aggiustata secondo il grado di compromissione (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con diuresi diminuita, raramente è stata osservata cristalluria, principalmente durante la terapia parenterale. Durante la somministrazione di dosi elevate di amoxicillina si consiglia di mantenere un'adeguata assunzione di liquidi ed una diuresi adeguata al fine di ridurre la possibilità di cristalluria da amoxicillina.

Nei pazienti con catetere urinario deve essere mantenuto un regolare controllo della pervietà (vedere paragrafo 4.9).

Durante il trattamento con amoxicillina, si devono usare metodi enzimatici basati sulla glucosio-ossidasi per testare la presenza di glucosio urinario, perché risultati falso-positivi possono comparire con metodi non enzimatici.

La presenza di acido clavulanico in Amoxicillina Acido clavulanico Mylan Generics può causare un legame non specifico con le IgG e l'albumina nelle membrane dei globuli rossi che porta a test di Coombs falso-positivi.

Vi sono segnalazioni di risultati falso-positivi in test che usano il Platelia Aspergillus EIA (Bio-Rad Laboratories GmbH) in pazienti trattati con amoxicillina/acido clavulanico e che sono stati successivamente trovati esenti dall'infezione da *Aspergillus*. Sono stati riportate reazioni crociate con polisaccaridi non-*Aspergillus* e polifuranosi con il test Platelia Aspergillus EIA di Bio-Rad Laboratories. Pertanto risultati positivi ai test in pazienti che ricevono amoxicillina/acido clavulanico devono essere interpretati con cautela e devono essere confermati con altri metodi diagnostici.

4.5. Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione

Anticoagulanti orali

Anticoagulanti orali ed antibiotici penicillinici sono stati ampiamente usati nella pratica senza segnalazioni di interazioni. Tuttavia in letteratura vi sono casi di aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) in pazienti in mantenimento con acenocumarolo o warfarin cui era stato prescritto un ciclo di amoxicillina. Se la co-somministrazione è necessaria, il tempo di protrombina o l'INR devono essere attentamente monitorati con l'aggiunta o la sospensione di amoxicillina. Inoltre può essere necessario l'aggiustamento della dose di anticoagulante orale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Metotrexato

Le penicilline possono ridurre l'escrezione di metotrexato, causando un potenziale aumento della tossicità.

Probenecid

La somministrazione concomitante di probenecid non è raccomandata. Probenecid diminuisce la secrezione tubulare renale dell'amoxicillina. L'uso concomitante di probenecid può causare livelli ematici aumentati e prolungati dell'amoxicillina ma non dell'acido clavulanico.

Micofenolato mofetile

In pazienti trattati con micofenolato mofetile, è stata riportata una riduzione della concentrazione pre-dose del metabolita attivo acido micofenolico (MPA) di circa il 50% in seguito all'inizio di terapia orale con amoxicillina più acido clavulanico. La variazione del livello pre-dose può non rappresentare correttamente l'andamento dell'esposizione complessiva al MPA. Pertanto, non è normalmente necessario un cambiamento della dose di micofenolato mofetile in assenza di segni clinici di disfunzione del trapianto. Tuttavia, uno stretto monitoraggio clinico deve essere effettuato durante la combinazione e poco dopo il trattamento antibiotico.

4.6. Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Studi negli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, su sviluppo embrio/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Dati limitati sull'uso di amoxicillina/acido clavulanico durante la gravidanza umana non indicano un rischio aumentato di malformazioni.

Tuttavia, un singolo studio su donne con rottura prematura dell'amnio riportava che il trattamento profilattico con amoxicillina/acido clavulanico può essere associato ad un aumento del rischio di enterocolite necrotizzante nei neonati. L'uso deve essere evitato durante la gravidanza, a meno che sia considerato essenziale dal medico.

Allattamento

Entrambe le sostanze sono escrete nel latte materno (non sono noti gli effetti dell'acido clavulanico sul lattante). Conseguentemente, diarrea e colonizzazione micotica delle mucose sono possibili nel lattante al punto che in alcuni casi può essere necessario svezzarlo.

Amoxicillina/acido clavulanico devono essere usati durante l'allattamento al seno solo dopo una valutazione del rapporto beneficio/rischio da parte del medico curante. Bisogna tenere in considerazione la possibilità di sensibilizzazione.

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare ed usare macchinari. Tuttavia possono comparire effetti indesiderati (ad es. reazioni allergiche, capogiro, convulsioni) che possono influenzare la capacità di guidare ed usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate più comunemente sono diarrea, nausea e vomito. Le reazioni avverse osservate in studi clinici e durante la Post-marketing surveillance con amoxicillina/acido clavulanico, riportate secondo la classificazione sistemico-organica MedDRA sono elencate di seguito.

Le seguenti terminologie sono state usate per classificare la comparsa degli effetti indesiderati:

Molto comune ($\geq 1/10$),

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

Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Molto raro ($< 1/10.000$),

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

<u>Infezioni ed infestazioni</u>	
Candidiasi mucocutanea	Comune
Superinfezione di organismi non sensibili	non nota
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	
Leucopenia reversibile (inclusa neutropenia)	Raro
Trombocitopenia	Raro
Agranulocitosi reversibile	non nota
Anemia emolitica	non nota
Prolungamento del tempo di sanguinamento e del tempo di protrombina ¹	non nota
<u>Disturbi del sistema immunitario</u> ¹⁰	
Edema angioneurotico	non nota
Anafilassi	non nota
Malattia da siero	non nota
Vasculite allergica	non nota
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	
Capogiro	Non comune
Cefalea	Non comune
Iperattività reversibile	non nota
Convulsioni ²	non nota
Meningite asettica	non nota
<u>Patologie gastrointestinali</u>	
Diarrea	Molto comune
Nausea ³	Comune

Vomito	Comune
Indigestione	Non comune
Colite associata ad antibiotici ⁴	non nota
Lingua villosa nigra	non nota
<u>Patologie epatobiliari</u>	
Aumenti di AST e/o ALT ⁵	Non comune
Epatite ⁶	non nota
Ittero colestatico ⁶	non nota
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u> ⁷	
Esantema della cute	Non comune
Prurito	Non comune
Orticaria	Non comune
Eritema multiforme	Raro
Sindrome di Stevens-Johnson	non nota
Necrolisi epidermica tossica	non nota
Dermatite bollosa esfoliativa	non nota
Pustolosi esantematosa acuta generalizzata (AGEP) ⁹	non nota
Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Non nota
<u>Patologie renali ed urinarie</u>	
Nefrite interstiziale	non nota
Cristalluria ⁸	non nota
¹ Vedere paragrafo 4.4 ² Vedere paragrafo 4.4 ³ La nausea è più spesso associata con dosi orali elevate. Se sono evidenti reazioni gastrointestinali, possono essere ridotte assumendo Amoxicillina/Acido clavulanico al pasto. ⁴ Incluse colite pseudomembranosa e colite emorragica (vedere paragrafo 4.4) ⁵ Un aumento moderato di AST e/o ALT è stato notato in pazienti trattati con la classe degli antibiotici beta-lattamici, ma il significato di tale reperto è sconosciuto ⁶ Questi eventi sono stati osservati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4). ⁷ Se compare una reazione dermatitica da ipersensibilità, il trattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.4). ⁸ Vedere paragrafo 4.9 ⁹ Vedere paragrafo 4.4 ¹⁰ 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 benefico/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.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi e segni di sovradosaggio

Possono esser evidenti sintomi gastrointestinali e disturbi dell'equilibrio dei liquidi e degli elettroliti.

E' stata osservata cristalluria da amoxicillina, che in alcuni casi porta ad insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

Convulsioni possono comparire in pazienti con compromissione della funzionalità renale o in quelli che ricevono dosi elevate.

E' stato riportato che amoxicillina può precipitare nei cateteri urinari, particolarmente dopo somministrazione endovenosa di elevate quantità. Deve essere effettuato un regolare controllo della pervietà (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento dell'intossicazione

I sintomi gastrointestinali possono essere trattati con misure sintomatiche, con particolare attenzione all'idratazione ed al bilancio degli elettroliti.

Amoxicillina/acido clavulanico può essere rimossa dal circolo mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibiotici per uso sistemico, antibiotici beta-lattamici, penicillina. Associazione di penicilline, inclusi gli inibitori della beta-lattamasi, codice ATC: J01CR02.

Meccanismo d'azione

L'Amoxicillina è una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico) che inibisce uno o più enzimi (spesso citati come proteine che legano la penicillina, PBPs) nella biosintesi del peptidoglicano batterico che è un componente strutturale integrale della parete della cellula batterica. L'inibizione del peptidoglicano porta all'indebolimento della parete cellulare, che di solito è seguito da lisi e morte cellulare.

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

L'acido clavulanico è un beta-lattame strutturalmente correlato con le penicilline. Esso inattiva alcuni enzimi delle beta-lattamasi prevenendo pertanto l'inattivazione dell'amoxicillina. L'acido clavulanico da solo non esercita un effetto antibatterico clinicamente utile.

Correlazione PK/PD

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

Meccanismo di resistenza

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

- Inattivazione da parte delle beta-lattamasi batteriche che non sono esse stesse inibite dall'acido clavulanico, incluse quelle di classe B, C e D.
- Alterazioni dei PBPs che riducono l'affinità dell'agente batterico per il bersaglio.

L'impermeabilità del batterio o dei meccanismi della pompa di efflusso può causare o contribuire alla resistenza batterica, particolarmente nei batteri Gram-negativi.

Breakpoints

I breakpoint del MIC per amoxicillina/acido clavulanico sono quelli del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Organismo	Breakpoint di sensibilità (µg/ml)		
	Sensibile	Intermedio	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
staphylococchi coagulase-negativi ²	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	> 8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤ 0.25	-	> 0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0.5	1-2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Anaerobi Gram-negativi ¹	≤ 4	8	> 8
Anaerobi Gram-positivi ¹	≤ 4	8	> 8
Breakpoints non specie-specifici ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ I valori riportati sono delle concentrazioni dell'amoxicillina. Per ragioni relative al test di sensibilità la concentrazione dell'acido clavulanico è fissata a 2 mg/l.

² I valori riportati sono delle concentrazioni dell'oxacillina.

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

⁴ I breakpoint di resistenza R>8 mg/l fanno in modo che tutti i ceppi isolati con meccanismo di resistenza siano riportati come resistenti

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

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e nel tempo per le specie selezionate ed sono desiderabili informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando si trattano infezioni gravi. Se necessario deve essere ottenuto il consiglio di un esperto quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità di un agente in almeno alcuni tipi di infezioni, sia discutibile.

Specie comunemente sensibili

Microrganismi Aerobici Gram-positivi

Enterococcus faecalis

Gardnerella vaginalis

Staphylococcus aureus (meticillino-sensibile)£

staphylococchi coagulase-negativi (meticillino-sensibili)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae*¹

Streptococcus pyogenes ed altri streptococchi beta-emolitici

Gruppo *Streptococcus viridans*

Microrganismi Aerobici Gram-negativi

Capnocytophaga spp.

Eikenella corrodens

<p><u><i>Haemophilus influenzae</i></u>²</p> <p><u><i>Moraxella catarrhalis</i></u></p> <p><u><i>Pasteurella multocida</i></u></p> <p><u>Microrganismi Aerobici</u></p> <p><u><i>Bacteroides fragilis</i></u></p> <p><u><i>Fusobacterium nucleatum</i></u></p> <p><u><i>Prevotella</i> spp.</u></p>
<p><u>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</u></p>
<p><u>Microrganismi Aerobici Gram-positivi</u></p> <p><u><i>Enterococcus faecium</i> §</u></p> <p><u>Microrganismi Aerobici Gram-negativi</u></p> <p><u><i>Escherichia coli</i></u></p> <p><u><i>Klebsiella oxytoca</i></u></p> <p><u><i>Klebsiella pneumoniae</i></u></p> <p><u><i>Proteus mirabilis</i></u></p> <p><u><i>Proteus vulgaris</i></u></p>
<p><u>Organismi intrinsecamente resistenti</u></p> <p><u>Microrganismi Aerobici Gram-negativi</u></p> <p><u><i>Acinetobacter</i> sp.</u></p> <p><u><i>Citrobacter freundii</i></u></p> <p><u><i>Enterobacter</i> sp.</u></p> <p><u><i>Legionella pneumophila</i></u></p> <p><u><i>Morganella morganii</i></u></p> <p><u><i>Providencia</i> spp.</u></p> <p><u><i>Pseudomonas</i> sp.</u></p> <p><u><i>Serratia</i> sp.</u></p> <p><u><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></u></p> <p><u>Altri microrganismi</u></p> <p><u><i>Chlamydophila pneumoniae</i></u></p> <p><u><i>Chlamydophila psittaci</i></u></p> <p><u><i>Coxiella burnetti</i></u></p> <p><u><i>Mycoplasma pneumoniae</i></u></p>
<p>§ Sensibilità naturale intermedia in assenza di meccanismo di resistenza acquisita.</p> <p>£ Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti ad amoxicillina/acido clavulanico</p> <p>¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> che sono resistenti alla penicillina non devono essere trattati con questa preparazione di amoxicillina/acido clavulanico (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).</p> <p>² Ceppi con sensibilità diminuita sono stati riportati in alcuni paesi CEE con una frequenza maggiore del 10%</p>

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Amoxicillina ed acido clavulanico sono completamente dissociati in soluzione acquosa a pH fisiologico. Entrambi i componenti sono rapidamente ed ampiamente assorbiti dopo somministrazione orale. Dopo somministrazione orale, amoxicillina ed acido clavulanico

sono biodisponibili all'incirca al 70%. Il profilo plasmatico di entrambi i componenti è simile ed il tempo per raggiungere il picco della concentrazione plasmatica (Tmax) in entrambi i casi è di circa 1 ora.

I risultati della farmacocinetica di uno studio in cui amoxicillina/acido clavulanico (875 mg/125 mg compresse somministrate due volte al giorno) è stata somministrata a digiuno ad un gruppo di volontari sani, sono riportati di seguito:

<u>Parametri farmacocinetici, media (± DS)</u>					
<u>Sostanza/e attiva/e somministrata/e</u>	<u>Dose</u>	<u>Cmax</u>	<u>Tmax *</u>	<u>AUC (0-24h)</u>	<u>T 1/2</u>
	<u>(mg)</u>	<u>(µg/ml)</u>	<u>(h)</u>	<u>(µg.h/ml)</u>	<u>(h)</u>
<u>Amoxicillina</u>					
<u>AMX/CA</u> <u>875 mg/125 mg</u>	<u>875</u>	<u>11,64</u> <u>± 2,78</u>	<u>1,50</u> <u>(1,0-2,5)</u>	<u>53,52</u> <u>± 12,31</u>	<u>1,19</u> <u>± 0,21</u>
<u>Acido clavulanico</u>					
<u>AMX/CA</u> <u>875 mg/125 mg</u>	<u>125</u>	<u>2,18</u> <u>± 0,99</u>	<u>1,25</u> <u>(1,0-2,0)</u>	<u>10,16</u> <u>± 3,04</u>	<u>0,96</u> <u>± 0,12</u>
<u>AMX – amoxicillina, CA – acido clavulanico</u>					
<u>* Mediana (range)</u>					

Le concentrazioni sieriche di amoxicillina ed acido clavulanico ottenute con amoxicillina/acido clavulanico, sono simili a quelle prodotte mediante somministrazione orale di dosi equivalenti di amoxicillina o acido clavulanico da soli.

Distribuzione

Circa il 25% dell'acido clavulanico totale nel plasma ed il 18% dell'amoxicillina totale nel plasma è legato alle proteine.

Il volume apparente di distribuzione è circa 0,3-0,4 l/kg per l'amoxicillina e circa 0,2 l/kg per l'acido clavulanico.

Dopo somministrazione e.v. sia l'amoxicillina che l'acido clavulanico sono stati trovati in: cistifellea, tessuto addominale, cute, grasso, tessuti muscolari, liquido sinoviale e peritoneale, bile e pus.

L'amoxicillina non si distribuisce adeguatamente nel liquido cerebrospinale.

Dagli studi negli animali non vi è evidenza di significativa ritenzione nei tessuti di materiale derivato dal farmaco da parte di entrambi i componenti. Amoxicillina, come la maggior parte delle penicilline, è presente nel latte materno. Anche tracce di acido clavulanico possono essere trovate nel latte materno (vedere paragrafo 4.6).

Amoxicillina ed acido clavulanico passano entrambi attraverso la barriera placentare (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. L'acido clavulanico viene ampiamente metabolizzato nell'uomo ed eliminato nelle urine e nelle feci e come anidride carbonica nell'aria espirata.

Eliminazione

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

Amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita di eliminazione di circa un'ora ed una clearance totale media di circa 25 l/h nei soggetti sani. Circa il 60-70% dell'amoxicillina ed il 40-65% dell'acido clavulanico viene escreto immodificato nelle urine durante le prime 6 ore dopo la somministrazione di una singola dose in compresse di amoxicillina/acido clavulanico 250 mg/125 mg o di 500 mg/125 mg. Diversi studi hanno mostrato che l'escrezione è di circa il 50-85% per l'amoxicillina e di circa il 27-60% per l'acido clavulanico in un periodo di 24 ore. Nel caso dell'acido clavulanico la maggior quantità di farmaco viene escreta durante le prime 2 ore dopo la somministrazione.

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

Età

L'emivita di eliminazione dell'amoxicillina è simile per bambini con età da 3 mesi a 2 anni ed in bambini più grandi e negli adulti. Per bambini molto giovani (inclusi i neonati prematuri) nella prima settimana di vita, l'intervallo di somministrazione non deve superare le due somministrazioni al giorno a causa dell'imaturità della via di eliminazione renale. Poiché i pazienti anziani hanno maggior probabilità di avere una ridotta funzionalità renale, si deve usare cautela nella scelta della dose e può essere utile monitorare la funzionalità renale.

Sesso

Dopo somministrazione orale di amoxicillina/acido clavulanico a volontari sani maschi e femmine, il sesso non ha avuto un impatto significativo sulla farmacocinetica dei due componenti.

Compromissione renale

La clearance sierica totale di amoxicillina/acido clavulanico diminuisce proporzionalmente con il diminuire della funzionalità renale. La riduzione della clearance del farmaco è più pronunciata per l'amoxicillina che per l'acido clavulanico, poiché una proporzione più elevata dell'amoxicillina viene escreta per via renale. Pertanto nella compromissione renale, le dosi devono prevenire un indebito accumulo di amoxicillina e mantenere adeguati livelli di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Le dosi per i pazienti con compromissione epatica devono essere scelte con cautela e la funzionalità epatica deve essere monitorata ad intervalli regolari.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi di sicurezza farmacologica, genotossicità e tossicità della riproduzione.

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti in cani con amoxicillina/acido clavulanico hanno dimostrato irritazione gastrica e vomito e scolorimento della lingua.

Non sono stati condotti studi di carcinogenesi con amoxicillina/acido clavulanico o con i componenti_

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

silice diossido colloidale, magnesio stearato (E572), talco, povidone, sodio croscarmellosso, cellulosa microcristallina;

Rivestimento:

trietil citrato, etilcellulosa, sodio lauril-solfato, cetil alcool, ipromellosa, talco, diossido di titanio (E171).

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.
Conservare nel confezionamento originale.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister sigillati di alluminio ricoperto di polietilene, in confezioni da: 6, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 40, 50, 100 e 500 compresse rivestite con film.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I medicinali non utilizzati e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani 20 – 20124 Milano - Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

875 mg / 125mg compresse 6 compresse in blister PE/AL AIC n. 036969018
875 mg / 125mg compresse 8 compresse in blister PE/AL AIC n. 036969020
875 mg / 125mg compresse 10 compresse in blister PE/AL AIC n. 036969032

875 mg / 125mg compresse 12 compresse in blister PE/AL AIC n. 036969044
875 mg / 125mg compresse 14 compresse in blister PE/AL AIC n. 036969057
875 mg / 125mg compresse 15 compresse in blister PE/AL AIC n. 036969069
875 mg / 125mg compresse 16 compresse in blister PE/AL AIC n. 036969071
875 mg / 125mg compresse 20 compresse in blister PE/AL AIC n. 036969083
875 mg / 125mg compresse 40 compresse in blister PE/AL AIC n. 036969095
875 mg / 125mg compresse 50 compresse in blister PE/AL AIC n. 036969107
875 mg / 125mg compresse 100 compresse in blister PE/AL AIC n. 036969119
875 mg / 125mg compresse 500 compresse in blister PE/AL AIC n. 036969121

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2006
Rinnovo Aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2016