

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMOXICILLINA E ACIDO CLAVULANICO IBIGEN 1000 mg + 200 mg Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AMOXICILLINA E ACIDO CLAVULANICO IBIGEN 1000 mg + 200 mg Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Ogni flaconcino contiene:

Principi attivi: amoxicillina sodica 1060,2 mg corrispondente ad amoxicillina 1000 mg  
potassio clavulanato 238,25 mg corrispondente ad acido clavulanico 200 mg

Eccipienti con effetto noto:

Sodio 62,9 mg (2,7 mmol) per flaconcino.

Potassio 39,3 mg (1,0 mmol) per flaconcino.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

AMOXICILLINA E ACIDO CLAVULANICO IBIGEN 1000mg + 200mg  
Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen è indicato nel 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
- Pielonefrite
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli in particolare cellulite, morsi di animale, ascesso dentale gravi con cellulite diffusa
- 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
- Il tratto biliare

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 e Acido Clavulanico Ibigen 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

L'uso di formulazioni alternative di Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen (ad esempio quelle che forniscono dosi più alte di amoxicillina e/o di differenti rapporti di amoxicillina – acido clavulanico) deve essere considerato come necessario (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Quando viene somministrata come raccomandato di seguito, Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso fornisce 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 e Acido Clavulanico Ibigen per 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 relativamente alla terapia prolungata).

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

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

Per il trattamento delle infezioni come indicato nella *sezione 4.1*: 1000 mg/ 200 mg ogni 8 ore

Per profilassi chirurgica	Per operazioni inferiori ad 1 ora, la dose di Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen raccomandata è da 1000 mg/200 mg a 2000 mg/200 mg indotta con anestesia. (La dose di 2000 mg/200 mg può essere raggiunta usando una formulazione alternativa all'endovenosa). Per operazioni superiori ad 1 ora, la dose di Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen raccomandata è da 1000 mg/200 mg a 2000 mg/200 mg indotta con anestesia, fino a 3 dosi di 1000 mg/200 mg in 24 ore. Chiari segnali clinici di infezione durante l'operazione richiederanno normale corso di terapia endovenosa o orale post-operatoria.
---------------------------	---

#### 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.

### Insufficienza 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 (CrCl) maggiore di 30 ml/min.

#### *Adulti e bambini di peso $\geq 40$ kg*

CrCl: 10-30 ml/min	Dose iniziale di 1000 mg/200 mg seguita da 500 mg/100 mg somministrati due volte al giorno
CrCl < 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 ulteriore 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*

CrCl: 10-30 ml/min	25 mg/5 mg per kg somministrati ogni 12 ore
CrCl < 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).

### Insufficienza epatica

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

### Modo di somministrazione

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen è per uso endovenoso

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen deve essere somministrato o con iniezione endovenosa lenta per un periodo da 3 a 4 minuti direttamente in vena oppure via flebo o infusione tra i 30 e 40 minuti.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen non è adatto per somministrazioni intramuscolari.

Ai bambini di età inferiore ai 3 mesi Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen dovrebbe essere somministrato solo per infusione.

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi penicillina.

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

Anamnesi positiva per ittero/insufficienza epatica dovuti ad amoxicillina/acido clavulanico (vedere

paragrafo 4.8).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

In pazienti in terapia con penicillina sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (incluse reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee severe). **Le reazioni di ipersensibilità possono anche evolvere nella sindrome di Kounis, una grave reazione allergica che può provocare infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.8).** Queste reazioni è più probabile che si verifichino in soggetti con anamnesi di ipersensibilità alle penicilline 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.

La sindrome enterocolitica indotta da farmaco (DIES) è stata segnalata principalmente in bambini che assumevano amoxicillina/clavulanato (vedere paragrafo 4.8). La DIES è una reazione allergica con il sintomo principale di vomito prolungato (1-4 ore dopo somministrazione) in assenza di sintomi allergici cutanei o respiratori. Ulteriori sintomi potrebbero comprendere dolore addominale, diarrea, ipotensione o leucocitosi con neutrofilia. Si sono verificati casi severi, inclusa la progressione allo shock.

Nel caso in cui venga provato che una 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 e Acido Clavulanico Ibigen può non essere adatta per l'uso nel caso 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. Non essendo disponibili dati per  $T > MIC$  e i dati per confrontare la presentazione orale sono borderline, questa presentazione (senza aggiunta di amoxicillina) può non essere adatta per il trattamento delle *S. pneumoniae* penicillino-resistente. Si possono presentare convulsioni in pazienti con insufficienza della funzionalità renale o in quelli che ricevono alte dosi (vedere paragrafo 4.8). Si deve evitare la somministrazione di amoxicillina/acido clavulanico qualora si sospetti la mononucleosi infettiva, in quanto in questa condizione l'utilizzo di amoxicillina è stato associato alla comparsa di rash morbilliforme. L'uso concomitante di allopurinolo durante il trattamento con amoxicillina può aumentare la probabilità di reazioni allergiche cutanee. L'uso prolungato può causare occasionalmente lo sviluppo di organismi resistenti. La comparsa di un eritema generalizzato con pustole causato da febbre durante la fase iniziale del trattamento, può essere un sintomo di pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Questa reazione richiede una sospensione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen ed è controindicata qualsiasi successiva somministrazione di amoxicillina. Amoxicillina/acido clavulanico deve essere usata con cautela in pazienti con evidente compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.8). Eventi epatici sono stati riportati particolarmente nei pazienti maschi ed anziani e possono essere associati al trattamento prolungato. Questi eventi sono stati raramente riportati nei bambini. In tutte le popolazioni, segni e sintomi si verificano generalmente durante o subito dopo il trattamento ma in alcuni casi possono essere evidenti solo dopo parecchie settimane successive all'interruzione del trattamento. Questi eventi sono in genere reversibili. Gli eventi epatici possono essere gravi e, in circostanze estremamente rare, sono stati riportati decessi. Questi si sono verificati quasi sempre in pazienti con gravi malattie preesistenti o che stavano assumendo farmaci noti per avere potenziali effetti epatici (vedere paragrafo 4.8). Colite associata agli antibiotici è stata segnalata con quasi tutti gli agenti antibatterici e può essere di gravità da lieve a pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è importante tenere in considerazione

questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di qualsiasi antibiotico. Se dovesse sopravvenire colite associata ad antibiotici, Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen deve essere immediatamente sospeso, deve essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i farmaci anti-peristaltici sono controindicati. Durante una terapia prolungata si consiglia di verificare periodicamente la funzionalità sistemico-organica, compresa la funzionalità renale, epatica ed ematopoietica. Raramente è stato segnalato allungamento del tempo di protrombina in pazienti in trattamento con amoxicillina/acido clavulanico. Un appropriato monitoraggio deve essere effettuato nel caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti. Per mantenere il livello desiderato di anticoagulazione possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Nei pazienti con insufficienza renale, il dosaggio deve essere aggiustato in base al grado di insufficienza (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con ridotta emissione di urina, è stata osservata molto raramente cristalluria (incluso danno renale acuto), soprattutto con la terapia parenterale. Durante la somministrazione di amoxicillina a dosi elevate, si consiglia di mantenere una assunzione di liquidi ed una emissione di urina adeguate, al fine di ridurre la possibilità di cristalluria da amoxicillina. Nei pazienti con cateteri vescicali, deve essere mantenuto un controllo regolare della pervietà (vedere paragrafo 4.8 e 4.9). Durante il trattamento con amoxicillina, si devono utilizzare i metodi enzimatici con glucosio ossidasi ogni volta che si effettuano test per la presenza di glucosio nelle urine in quanto possono presentarsi risultati falsi positivi con i metodi non enzimatici. La presenza di acido clavulanico nell' Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen può causare un legame non specifico di IgG e albumina da parte delle membrane dei globuli rossi, che porta a un falso positivo nel test di Coombs. Sono stati riportati risultati positivi del test Bio - Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA in pazienti che hanno ricevuto amoxicillina/acido clavulanico e che sono stati conseguentemente trovati non infetti da *Aspergillus*. Con il test Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA, sono state riportate reazioni incrociate con polisaccaridi non-*Aspergillus* e polifuranosio. Pertanto risultati positivi nei test in pazienti che ricevono amoxicillina/acido clavulanico devono essere interpretati con cautela e confermati da altri metodi diagnostici.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen 1000 mg/200 mg Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Questo medicinale contiene 62,9 mg (2,7 mmol) di sodio per flaconcino equivalente al 3,15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2g di sodio per un adulto. Da prendere in considerazione per pazienti con una dieta iposodica.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen 1000 mg/200 mg Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Questo medicinale contiene 39,3 mg (1,0 mmol) di potassio per flaconcino. Da prendere in considerazione per pazienti con funzionalità renale ridotta o pazienti con una dieta dal contenuto di potassio controllato.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Anticoagulanti orali

Gli anticoagulanti orali e le penicilline sono stati ampiamente usati nella pratica clinica senza segnalazioni di interazioni. Tuttavia, in letteratura vi sono casi di aumentato rapporto internazionale normalizzato in pazienti in corso di mantenimento con acenocumarolo o warfarin, ai quali era stato prescritto un trattamento con amoxicillina. Se è necessaria la co-somministrazione, il tempo di protrombina o il rapporto internazionale normalizzato devono essere attentamente monitorati nel caso di aggiunta o sospensione di amoxicillina. Inoltre, possono essere necessari aggiustamenti del

dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Metotrexato

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

#### Probenecid

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

#### Micofenolato mofetile

Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile, a seguito dell'inizio di trattamento con amoxicillina ed acido clavulanico orale, si è riscontrata la riduzione della concentrazione pre-dose di acido micofenolico metabolita attivo (MPA) di circa il 50%. La variazione del livello pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva di MPA. Pertanto, un cambiamento della dose di micofenolato mofetile non dovrebbe di norma essere necessario in assenza di segni clinici di disfunzione del trapianto. Tuttavia, deve essere eseguito uno stretto monitoraggio clinico durante la combinazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

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

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

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Molto rara ( $< 1/10.000$ )

Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>		Candidosi mucocutanee				Sviluppo di organismi non-sensibili
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>				Leucopenia reversibile (compresa neutropenia) Trombocitopenia		Agranulocitosi reversibile Anemia emolitica Prolungamento del tempo di sanguinamento e di protrombina <sup>1</sup>
<b>Disturbi del sistema immunitario<sup>10</sup></b>						Edema angioneurotico Anafilassi Sindrome tipo da malattia da siero Vasculite da ipersensibilità
<b>Patologie del sistema nervoso</b>						Vertigini Cefalea Convulsioni <sup>2</sup> Meningite asettica
<b>Patologie cardiache</b>						Sindrome di Kounis (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie vascolari</b>				Tromboflebiti <sup>3</sup>		
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Diarrea	Nausea <sup>3</sup> Vomito Cattiva digestione			Colite associata ad antibiotici <sup>4</sup> Sindrome enterocolitica indotta da farmaco Pancreatite acuta
<b>Patologie epatobiliari</b>			Aumento delle AST e/o ALT <sup>5</sup>			Epatite <sup>6</sup> Ittero colestatico <sup>6</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo<sup>7</sup></b>		Rash maculopapulare	Rash cutaneo Prurito Orticaria	Eritema multiforme		Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica Dermatite esfoliativa bollosa Pustolosi esantematosa

						generalizzata acuta (AGEP) <sup>9</sup> Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) Malattia da IgA lineari
<b>Patologie renali e urinarie</b>						Nefrite interstiziale Cristalluria <sup>8</sup> (compreso danno renale acuto)
<p>1 Vedere paragrafo 4.4  2 Vedere paragrafo 4.4  3 Nel punto di iniezione  4 Includere la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4)  5 Un aumento moderato della AST e/o della ALT è stato osservato nei pazienti trattati con antibiotici della classe dei beta-lattamici, ma il significato di queste osservazioni non è noto.  6 Questi eventi sono stati osservati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4)  7 Se si manifesta una qualsiasi reazione cutanea di ipersensibilità il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4)  8 Vedere paragrafo 4.9  9 Vedere paragrafo 4.4  10 Vedere paragrafi 4.3 e 4.4</p>						

### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### 4.9 Sovradosaggio

#### Sintomi e segni di sovradosaggio

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

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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



### Meccanismo d'azione

L'amoxicillina, una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico), inibisce uno o più enzimi (spesso riferiti come proteine leganti la penicillina, PBPs) della via biosintetica del peptidoglicano batterico. Questo biopolimero è un componente strutturale integrale della parete cellulare batterica. L'inibizione della sintesi del peptidoglicano porta all'indebolimento della struttura, a cui fa seguito in genere la lisi cellulare e la morte batterica. L'amoxicillina è suscettibile alla degradazione da parte delle beta-lattamasi e pertanto lo spettro di attività dell'amoxicillina da sola non include 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.

### Relazione PK/PD

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

### Meccanismi di resistenza

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

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

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

### Breakpoints

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

Organismo	Breakpoints 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 per oxacillina

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

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

<sup>5</sup> I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoints della benzilpenicillina

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

<b>Specie comunemente suscettibili</b>
<b><u>Microrganismi aerobici Gram-positivi</u></b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-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><u>Microrganismi aerobici Gram-negativi</u></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>Pasteurella multocida</i>
<b><u>Microrganismi anaerobici</u></b> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</b>
<b><u>Microrganismi aerobici Gram-positivi</u></b> <i>Enterococcus faecium</i> §
<b><u>Microrganismi aerobici Gram-negativi</u></b> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<b>Organismi intrinsecamente resistenti</b>
<b><u>Microrganismi aerobici Gram-negativi</u></b> <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 microrganismi**

*Chlamydia trachomatis*

*Chlamydophila pneumoniae*

*Chlamydophila psitaci*

*Coxiella burnetti*

*Mycoplasma pneumoniae*

§ Suscettibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza

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

§ Tutti gli organismi con resistenza all'amoxicillina non mediata da beta-lattamasi sono resistenti all'amoxicillina/acido clavulanico

1 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)

2 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 è stato somministrato a gruppi di volontari sani o con bolo endovenoso da 500 mg/100 mg o 1000 mg/200 mg.

Media ( $\pm$ DS) dei parametri farmacocinetici <i>Iniezione endovenosa in bolo</i>					
Dose somministrata	Amoxicillina				
	Dose	Picco medio conc. sierica ( $\mu$ g/ml)	T 1/2 (ore)	AUC (h.mg/l)	Eliminaz. urinaria (% 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**

Circa il 25% dell'acido clavulanico nel plasma e il 18% dell'amoxicillina è legato alle proteine. Il volume apparente di distribuzione è attorno a 0,3-0,4 l/kg per amoxicillina e attorno a 0,2 l/kg per l'acido clavulanico. A seguito di somministrazione endovenosa, amoxicillina e acido clavulanico sono state ritrovate nella colecisti, nel tessuto addominale, nella pelle, nel grasso nei tessuti muscolari nel liquido sinoviale e peritoneale, bile e pus. L'amoxicillina non è adeguatamente distribuita nel fluido cerebrospinale. Dagli studi nell'animale non si evidenzia una significativa ritenzione tissutale di

materiale farmaco derivato di entrambi i componenti. L'amoxicillina, come la maggior parte delle penicilline, può essere rilevata nel latte materno. Tracce di acido clavulanico possono essere rilevate nel latte materno (vedere paragrafo 4.6).

#### Biotrasformazione

L'amoxicillina è parzialmente escreta nelle urine come acido penicilloico inattivo in quantità equivalenti fino al 10-25% della dose iniziale. L'acido clavulanico è metabolizzato in modo esteso nell'uomo, ed eliminato nelle urine e nelle feci, e come diossido di carbonio nell'aria espirata.

#### Eliminazione

La via principale di eliminazione dell'amoxicillina è quella renale, mentre per l'acido clavulanico è attraverso meccanismi sia renali che non-renali. L'amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora e una clearance totale media di circa 25 l/ora in soggetti sani. Il 60-70% circa dell'amoxicillina e il 40-65% circa dell'acido clavulanico sono escreti immutati nelle urine durante le prime 6 ore successive alla somministrazione di una singola dose endovenosa da 500/100 mg o da una dose singola da 1000/200 mg. Diversi studi hanno rilevato che l'escrezione urinaria era del 50-85% per l'amoxicillina e tra 27-60% per l'acido clavulanico durante un periodo di 24 ore. Nel caso dell'acido clavulanico, la maggiore quantità di farmaco è escreta durante le prime 2 ore successive alla somministrazione. L'uso concomitante di probenecid ritarda l'escrezione di amoxicillina ma non ritarda l'escrezione renale di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.5).

#### Età

L'emivita di eliminazione dell'amoxicillina è simile nei bambini, di età compresa tra 3 mesi circa e 2 anni, nei bambini più grandi e negli adulti. Nei bambini molto piccoli (inclusi quelli nati pretermine) nella prima settimana di vita l'intervallo di somministrazione non dovrebbe essere superiore alle due somministrazioni al giorno a causa dell'imaturità del sistema renale di eliminazione. Poiché i pazienti anziani hanno più probabilmente una riduzione della funzionalità renale, può essere utile monitorare la funzionalità renale.

#### Insufficienza renale

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

#### Insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica devono essere dosati con cautela e la funzionalità epatica monitorata a intervalli regolari.

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

I dati preclinici non rivelano un particolare rischio per l'uomo sulla base degli studi di farmacologia di sicurezza, di genotossicità e di tossicità riproduttiva. Gli studi di tossicità a dosi ripetute di amoxicillina/acido clavulanico condotti nei cani hanno dimostrato irritazione gastrica e vomito, e del cambiamento di colorazione della lingua. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen o con i suoi componenti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Non presenti.

### **6.2 Incompatibilità**

Le formulazioni di Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen iniettabile non devono essere miscelate con emoderivati, liquidi proteici, quali idrolisati proteici, o con emulsioni lipidiche per uso endovenoso. Se prescritto unitamente ad un aminoglicoside, gli antibiotici non devono essere mescolati nella siringa né nel contenitore per liquido infusionale o nel set di somministrazione, poiché in tali condizioni l'aminoglicoside, perde la sua attività.

Le soluzioni di Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen non devono essere mescolate con liquidi infusionali contenenti glucosio, destrano o bicarbonato.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a 25°C nel contenitore originale per riparare il prodotto da luce, umidità e calore

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

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen 1000 mg + 200 mg Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Astuccio contenente:

- 10 flaconcini di polvere 1000 mg + 200 mg

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

Il normale solvente è Acqua per Preparazione Iniettabile Ph. Eur. Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen 1000 mg/200 mg deve essere sciolto in 20 ml di solvente. Questo produce approssimativamente 20,9 ml di soluzione per singola dose. Durante la ricostituzione può svilupparsi una colorazione rosata transitoria. Le soluzioni ricostituite sono normalmente incolori o di un colore paglierino.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen deve essere somministrato entro 20 minuti dalla ricostituzione.

#### Preparazione di soluzioni per iniezioni endovenose

*Amoxicillina e acido clavulanico Ibigen non è indicato per uso multi-dose.*

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen deve essere ricostituito come precedentemente descritto per l'iniezione. La soluzione ricostituita deve essere immediatamente aggiunta a 100 ml di liquido di infusione usando una minisacca o una buretta.

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

IBIGEN S.r.l.

Via Fossignano, 2

04011 Aprilia (LT)  
Italia  
e-mail: [info@ibigen.it](mailto:info@ibigen.it)

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

AMOXICILLINA E ACIDO CLAVULANICO IBIGEN 1000 mg + 200 mg – Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso A.I.C.: 036766044

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Dicembre 2006

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMOXICILLINA E ACIDO CLAVULANICO IBIGEN 2000 mg + 200 mg Polvere per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AMOXICILLINA E ACIDO CLAVULANICO IBIGEN 2000 mg + 200 mg

Polvere per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene:

Principi attivi: amoxicillina sodica 2120,4 mg corrispondente ad amoxicillina 2000 mg  
potassio clavulanato 238,25 mg corrispondente ad acido clavulanico 200 mg

Eccipienti con effetto noto:

Sodio 125,9 mg (5,5 mmol) per flaconcino

Potassio 39,3 mg (1,0 mmol) per flaconcino

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen è indicato nel 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
- Cistiti
- Pielonefriti
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli in particolare celluliti, morsi di animale, ascessi dentali 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 riguardano:

- Il tratto gastrointestinale
- Cavità pelviche
- Testa e collo
- Interventi del tratto biliare

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 e Acido Clavulanico Ibigen 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

L'uso di formulazioni alternative di Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen (ad esempio quelle che forniscono dosi più alte di amoxicillina e/o di differenti rapporti di amoxicillina – acido clavulanico) deve essere considerato come necessario (vedere paragrafo 5.1).

Quando viene somministrata come raccomandato di seguito, Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen polvere per soluzione per infusione ed iniezione fornisce 6000 mg di amoxicillina e 600 mg di acido clavulanico. Non è possibile aumentare la dose giornaliera di Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen se si considera necessario. Questo per evitare la somministrazione di alte dosi 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 relativamente alla terapia prolungata).

Si devono tenere in considerazione le linee-guida locali sull'uso appropriato di amoxicillina/acido clavulanico.

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

Dosi raccomandate 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 fino ad un massimo di 2000 mg/200 mg ogni 8 ore.

Profilassi chirurgica	Per operazioni che durano meno di 1 ora la dose raccomandata è di 1000 mg/100 mg fino a 2000 mg/200 mg somministrati all'induzione dell'anestesia.  Nel caso l'operazione superi 1 ora, la dose raccomandata è di 1000 mg/100 mg fino a 2000 mg/200 mg somministrate all'induzione dell'anestesia, fino a 3 dosi di 1000 mg/100 mg nelle 24 ore.  Segni evidenti di infezione richiederanno un normale corso post-operatorio con terapia endovenosa o orale
-----------------------	---

##### Bambini < 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 e di peso inferiore a 4 kg*: 50 mg/5 mg per kg ogni 12 ore

##### Anziani

Non si considera necessario un aggiustamento del dosaggio.

##### Insufficienza 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 (CrCl) maggiore di 30 ml/min.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen 2000 mg + 200 mg Polvere per soluzione per infusione deve essere usato solo da pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min per profilassi chirurgica quando deve essere usato in una infusione.

#### Insufficienza epatica

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

#### Modo di somministrazione

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen 2000 mg + 200 mg è per uso endovenoso.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen 2000 mg + 200 mg dovrebbe essere somministrato con infusione endovenosa tra i 30 e 40 minuti. Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen non è adatto per somministrazioni intramuscolari.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi penicillina o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Anamnesi positiva per gravi reazioni di ipersensibilità immediata (ad esempio anafilassi) ad altri agenti beta-lattamici (ad esempio cefalosporine, carbapenemi o monobattamici). Anamnesi positiva per ittero/insufficienza epatica dovuti ad amoxicillina/acido clavulanico (vedere paragrafo 4.8).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

In pazienti in terapia con penicilline sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (incluse reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee severe). Le reazioni di ipersensibilità possono anche evolvere nella sindrome di Kounis, una grave reazione allergica che può provocare infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni è più probabile che si verifichino in soggetti con anamnesi di ipersensibilità alla penicillina e in soggetti atopici. Se compare una reazione allergica, si deve interrompere la terapia con amoxicillina/acido clavulanico e si deve istituire un'appropriata terapia alternativa.

La sindrome enterocolitica indotta da farmaco (DIES) è stata segnalata principalmente in bambini che assumevano amoxicillina/clavulanato (vedere paragrafo 4.8). La DIES è una reazione allergica con il sintomo principale di vomito prolungato (1-4 ore dopo somministrazione) in assenza di sintomi allergici cutanei o respiratori. Ulteriori sintomi potrebbero comprendere dolore addominale, diarrea, ipotensione o leucocitosi con neutrofilia. Si sono verificati casi severi, inclusa la progressione allo shock.

Nel caso in cui venga provato che una 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 e Acido Clavulanico Ibigen può non essere adatta per l'uso nel caso 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. Alla dose raccomandata fino a 1000 mg/100 mg ogni 8 ore, questa presentazione può non essere adatta per il trattamento delle *S. pneumoniae* penicillino - resistenti. Per la copertura di questi patogeni è richiesta una dose di almeno 2000 mg/200 mg ogni 8 ore. Si possono presentare convulsioni in pazienti con insufficienza della funzionalità renale o in quelli che ricevono alte dosi

(vedere paragrafo 4.8). Si deve evitare la somministrazione di amoxicillina/acido clavulanico qualora si sospetti la mononucleosi infettiva, in quanto in questa condizione l'utilizzo di amoxicillina è stato associato alla comparsa di rash morbilliforme. L'uso concomitante di allopurinolo durante il trattamento con amoxicillina può aumentare la probabilità di reazioni allergiche cutanee. L'uso prolungato può causare occasionalmente lo sviluppo di organismi resistenti. La comparsa di un eritema generalizzato con pustole causato da febbre durante la fase iniziale del trattamento, può essere un sintomo di pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Questa reazione richiede una sospensione di Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen ed è controindicata qualsiasi successiva somministrazione di amoxicillina. Amoxicillina/acido clavulanico deve essere utilizzato con cautela in pazienti con segni di insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.8). Eventi epatici sono stati riportati particolarmente nei pazienti maschi ed anziani e possono essere associati al trattamento prolungato. Questi eventi sono stati raramente riportati nei bambini. In tutta la popolazione, segni e sintomi si verificano generalmente durante o subito dopo il trattamento ma in alcuni casi possono essere evidenti solo dopo parecchie settimane successive all'interruzione del trattamento. Questi eventi sono in genere reversibili. Gli eventi epatici possono essere gravi e, in circostanze estremamente rare, sono stati riportati decessi. Questi si sono verificati quasi sempre accaduti 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 e Acido Clavulanico Ibigen deve essere immediatamente sospesa, deve essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i farmaci anti-peristaltici sono controindicati. Durante una terapia prolungata si consiglia di verificare periodicamente la funzionalità sistemico-organica, compresa la funzionalità renale, epatica ed ematopoietica. Raramente è stato segnalato allungamento del tempo di protrombina in pazienti in trattamento con amoxicillina/acido clavulanico. Un appropriato monitoraggio deve essere effettuato nel caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti. Per mantenere il livello desiderato di anticoagulazione possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Nei pazienti con insufficienza renale, il dosaggio deve essere aggiustato in base al grado di insufficienza (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con ridotta emissione di urina, è stata osservata molto raramente cristalluria (incluso danno renale acuto), soprattutto con la terapia parenterale. Durante la somministrazione di amoxicillina a dosi elevate, si consiglia di mantenere una assunzione di liquidi ed una emissione di urina adeguate, al fine di ridurre la possibilità di cristalluria da amoxicillina. Nei pazienti con cateteri vescicali, deve essere mantenuto un controllo regolare della pervietà (vedere paragrafo 4.8 e 4.9). Durante il trattamento con amoxicillina, si devono utilizzare i metodi enzimatici con glucosio ossidasi ogni volta che si effettuano test per la presenza di glucosio nelle urine in quanto possono presentarsi risultati falsi positivi con i metodi non enzimatici. La presenza di acido clavulanico nell'Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen può causare un legame non specifico di IgG e albumina da parte delle membrane dei globuli rossi, che porta a un falso positivo nel test di Coombs. Sono stati riportati risultati di test positivi utilizzando il test Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA in pazienti che ricevevano amoxicillina/acido clavulanico e che sono stati conseguentemente trovati esenti da infezioni da *Aspergillus*. Con il test, Bio-Rad Laboratories Platelia *Aspergillus* EIA sono state riportate reazioni incrociate con polisaccaridi non-*Aspergillus* e polifuranosio. Pertanto risultati positivi nei test in pazienti che ricevono amoxicillina/acido clavulanico devono essere interpretati con cautela e confermati da altri metodi diagnostici.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen 2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione  
Questo medicinale contiene 125,9 mg (5,5 mmol) di sodio per flaconcino equivalente al 6,3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Da prendere in considerazione per pazienti con una dieta iposodica.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen 2000 mg/200 mg polvere per soluzione per infusione  
Questo medicinale contiene 39,3 mg (1,0 mmol) di potassio per flaconcino. Da prendere in considerazione per pazienti con funzionalità renale ridotta o pazienti con una dieta dal contenuto di potassio controllato.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Anticoagulanti orali

Gli anticoagulanti orali e le penicilline sono stati ampiamente usati nella pratica clinica senza segnalazioni di interazioni. Tuttavia, in letteratura vi sono casi di aumento del rapporto internazionale normalizzato in pazienti in corso di mantenimento con acenocumarolo o warfarin, ai quali era stato prescritto un trattamento con amoxicillina. Se è necessaria la co-somministrazione, il tempo di protrombina o il rapporto internazionale normalizzato devono essere attentamente monitorati nel caso di aggiunta o sospensione di amoxicillina. Inoltre, possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

##### Metotrexato

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

##### Probenecid

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

##### Micofenolato mofetile

Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile, a seguito dell'inizio di trattamento con amoxicillina ed acido clavulanico orale, si è riscontrata la riduzione della concentrazione pre-dose di acido micofenolico metabolita attivo (MPA) di circa il 50%. La variazione del livello pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva di MPA. Pertanto, un cambiamento della dose di micofenolato mofetile non dovrebbe di norma essere necessario in assenza di segni cими di disfunzione del trapianto. Tuttavia, deve essere eseguito uno stretto monitoraggio clinico durante la combinazione e subito dopo il trattamento antibiotico

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

Entrambe le sostanze sono escrete nel latte materno (non sono noti gli effetti dell'acido clavulanico sul bambino che viene allattato). Di conseguenza, nel bambino che viene allattato sono possibili diarrea e

infezioni micotiche delle mucose, così che l'allattamento debba essere interrotto. Amoxicillina/acido clavulanico deve essere somministrato durante il periodo dell'allattamento solo dopo che il rischio/beneficio sia stato valutato da parte del medico.

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Molto rara ( $< 1/10.000$ )

Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni e infestazioni		Candidosi mucocutanee				Sviluppo di organismi non-sensibili
Patologie del sistema emolinfopoietico				Leucopenia reversibile (compresa neutropenia) Trombocitopenia		Agranulocitosi reversibile Anemia emolitica Prolungamento del tempo di sanguinamento e di protrombina <sup>1</sup>
Disturbi del sistema immunitario <sup>10</sup>						Edema angioneurotico Anafilassi Sindrome tipo da malattia da siero Vasculite da ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso						Vertigini Cefalea Convulsioni <sup>2</sup> Meningite asettica
Patologie vascolari				Tromboflebiti <sup>3</sup>		
Patologie cardiache						Sindrome di Kounis (vedere paragrafo 4.4)

<b>Patologie gastrointestinali</b>		Diarrea	Nausea <sup>3</sup> Vomito Cattiva digestione			Colite associata ad antibiotici <sup>4</sup> Sindrome enterocolitica indotta da farmaco Pancreatite acuta
<b>Patologie epatobiliari</b>			Aumento delle AST e/o ALT <sup>5</sup>			Epatite <sup>6</sup> Icttero colestatico <sup>6</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo<sup>7</sup></b>		Rash maculo-papulare	Rash cutaneo Prurito Orticaria	Eritema multiforme		Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica Dermatite esfoliativa bollosa Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) <sup>9</sup> Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) Malattia da IgA lineari
<b>Patologie renali e urinarie</b>						Nefrite interstiziale Cristalluria <sup>8</sup> (compreso danno renale acuto)
<p>1 Vedere paragrafo 4.4  2 Vedere paragrafo 4.4  3 Nel punto di iniezione  4 Inclusive la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4)  5 Un aumento moderato della AST e/o della ALT è stato osservato nei pazienti trattati con antibiotici della classe dei beta-lattamici, ma il significato di queste osservazioni non è noto.  6 Questi eventi sono stati osservati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4)  7 Se si manifesta una qualsiasi reazione cutanea di ipersensibilità il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4)  8 Vedere paragrafo 4.9  9 Vedere paragrafo 4.4  10 Vedere paragrafi 4.3 e 4.4</p>						

### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi e segni di sovradosaggio

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

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

### Meccanismo d'azione

L'amoxicillina, una penicillina semisintetica (antibiotico beta-lattamico), inibisce uno o più enzimi (spesso riferiti come proteine leganti la penicillina, PBPs) della via biosintetica del peptidoglicano batterico. Questo biopolimero è un componente strutturale integrale della parete cellulare batterica. L'inibizione della sintesi del peptidoglicano porta all'indebolimento della struttura, a cui fa seguito in genere la lisi cellulare e la morte batterica. L'amoxicillina è suscettibile alla degradazione da parte delle beta-lattamasi e pertanto lo spettro di attività dell'amoxicillina da sola non include 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.

### Relazione PK/PD

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

### Meccanismi di resistenza

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

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

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

### Breakpoints

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

Organismo	Breakpoints 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 per oxacillina

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

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

<sup>5</sup> I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoints della benzilpenicillina

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

<b>Specie comunemente suscettibili</b>
<p><b>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</b>  <i>Enterococcus faecalis</i>  <i>Gardnerella vaginalis</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-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</p> <p><b>Micro-organismi aerobici 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></p> <p><b>Micro-organismi anaerobici</b>  <i>Bacteroides fragilis</i>  <i>Fusobacterium nucleatum</i>  <i>Prevotella</i> spp.</p>
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</b>
<p><b>Micro-organismi aerobici Gram-positivi</b>  <i>Enterococcus faecium</i> §</p>
<p><b>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</b>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i></p>

*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*

### Organismi intrinsecamente resistenti

#### Micro-organismi aerobici Gram-negativi

*Acinetobacter* sp.  
*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter* sp.  
*Legionella pneumophila*  
*Morganella morganii*  
*Providencia* spp.  
*Pseudomonas* sp.  
*Serratia* sp.  
*Stenotrophomonas maltophilia*

#### Altri micro-organismi

*Chlamydia trachomatis*  
*Chlamydophila pneumoniae*  
*Chlamydophila psittaci*  
*Coxiella burnetti*  
*Mycoplasma pneumoniae*

§ Suscettibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza.

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

§ Tutti gli organismi con resistenza all'amoxicillina non mediata da beta-lattamasi sono resistenti all'amoxicillina/acido clavulanico

1 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)

2 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 è stato somministrato a gruppi di volontari sani con un'infusione endovenosa da 2000 mg/200 mg di oltre 30 minuti.

Media ( $\pm$ DS) dei parametri farmacocinetici					
<i>Infusione endovenosa oltre 30 min</i>					
Dose somministrata	Amoxicillina				
	Dose	Picco medio conc. Sierica ( $\mu\text{g/ml}$ )	T 1/2 (ore)	AUC (h.mg/l)	Eliminaz. urinaria (% da 0 a 6 h)
Amoxicillina					
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

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



l'acido clavulanico. A seguito di somministrazione endovenosa, amoxicillina e acido clavulanico sono state ritrovate nella colecisti, nel tessuto addominale, nella pelle, nel grasso nei tessuti muscolari, nel liquido sinoviale e peritoneale, bile e pus. L'amoxicillina non è adeguatamente distribuita nel fluido cerebrospinale. Dagli studi nell'animale non si evidenzia una significativa ritenzione tissutale di materiale farmaco derivato di entrambi i componenti. L'amoxicillina, come la maggior parte delle penicilline, può essere rilevata nel latte materno. Tracce di acido clavulanico possono essere rilevate nel latte materno (vedere paragrafo 4.6).

#### Biotrasformazione

L'amoxicillina è parzialmente escreta nelle urine come acido penicilloico inattivo in quantità equivalenti fino al 10-25% della dose iniziale. L'acido clavulanico è metabolizzato in modo esteso nell'uomo, ed eliminato nelle urine e nelle feci, e come diossido di carbonio nell'aria espirata.

#### Eliminazione

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

L'amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora ed una clearance totale media di circa 25 l/ora in soggetti sani. Il 60-70% circa dell'amoxicillina e il 40-65% circa dell'acido clavulanico sono escreti immutati nelle urine durante le prime 6 ore successive alla somministrazione di una dose singola da 500/100 mg o da 1000/200 mg di iniezione endovenosa. Diversi studi hanno rilevato che l'escrezione urinaria era del 50-85% per l'amoxicillina e tra 27-60% per l'acido clavulanico durante un periodo di 24 ore. Nel caso dell'acido clavulanico, la maggiore quantità di farmaco è escreta durante le prime 2 ore successive alla somministrazione. L'uso concomitante di probenecid ritarda l'escrezione di amoxicillina ma non ritarda l'escrezione renale di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.5).

#### Età

L'emivita di eliminazione dell'amoxicillina è simile nei bambini, di età compresa tra 3 mesi circa e 2 anni, nei bambini più grandi e negli adulti. Nei bambini molto piccoli (inclusi quelli nati pretermine) nella prima settimana di vita l'intervallo di somministrazione non dovrebbe essere superiore alle due somministrazioni al giorno a causa dell'imaturità del sistema renale di eliminazione. Poiché i pazienti anziani hanno più probabilmente una riduzione della funzionalità renale, può essere utile monitorare la funzionalità renale.

#### Insufficienza renale

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

#### Insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica devono essere dosati con cautela e la funzionalità epatica monitorata a intervalli regolari.

### **5.3 Data preclinici di sicurezza**

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

amoxicillina/acido clavulanico condotti nei cani hanno dimostrato irritazione gastrica e vomito, e del cambiamento di colorazione della lingua. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen o con i suoi componenti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Non presenti

### **6.2 Incompatibilità**

Le formulazioni di Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen iniettabile non devono essere miscelate con emoderivati, liquidi proteici, quali idrolisati proteici, o con emulsioni lipidiche per uso endovenoso. Se prescritto unitamente ad un aminoglicoside, gli antibiotici non devono essere mescolati nella siringa né nel contenitore per liquido infusionale o nel set di somministrazione, poiché in tali condizioni l'aminoglicoside perde la sua attività.

Le soluzioni di Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen non devono essere mescolate con liquidi infusionali contenenti glucosio, destrano o bicarbonato.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a 25°C nel contenitore originale per riparare il prodotto da luce, umidità e calore.

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

Astuccio contenente:

- 10 flaconcini di polvere 2000 mg + 200 mg

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen 2000 mg/200 mg deve essere sciolto in 20 ml di Acqua per Preparazione iniettabile Ph. Eur. (volume minimo richiesto). Durante la ricostituzione può svilupparsi una colorazione rosata transitoria. Le soluzioni ricostituite sono normalmente incolori o di un colore paglierino. La soluzione ricostituita deve essere aggiunta immediatamente a 100 ml di fluido per infusione, usando una minisacca o una buretta.

I flaconi di Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen 2000 mg/200 non sono utilizzabili per uso multi-dose.

Amoxicillina e Acido Clavulanico Ibigen 2000 mg/200 deve essere somministrato entro 20 minuti dalla ricostituzione.

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

IBIGEN S.r.l.

Via Fossignano, 2

04011 Aprilia (LT)

Italia

e-mail: [info@ibigen.it](mailto:info@ibigen.it)

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

Amoxicillina e acido clavulanico Ibigen 2000 mg+200 mg - polvere per soluzione per infusione 10 flac. da 20 ml A.I.C.: 036766032

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

Dicembre 2006

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco