

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MISKA 875 mg + 125 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene amoxicillina triidrata equivalente a 875 mg di amoxicillina e potassio clavulanato equivalente a 125 mg di acido clavulanico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, ovali, di colore variabile da bianco a crema sfumato, con linea di frattura su entrambi i lati.

La linea di frattura facilita solo la rottura della compressa per agevolarne la deglutizione e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

MISKA 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;
- esacerbazioni acute di bronchite cronica (adeguatamente diagnosticate);
- polmonite acquisita in comunità;
- cistite;
- pielonefrite;
- infezioni della pelle e dei tessuti molli in particolare cellulite, morsi di animale, ascesso dentale grave con cellulite diffusa;
- infezioni ossee ed articolari, in particolare osteomielite.

Si tengano in considerazione le linee guida ufficiali circa l'appropriato utilizzo degli antibiotici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

La dose di MISKA 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 MISKA (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).

Per adulti e bambini di peso ≥ 40 kg questa formulazione di MISKA fornisce una dose totale giornaliera di 1750 mg di amoxicillina/250 mg di acido clavulanico con dosaggio di due volte al giorno e di 2625 mg di

amoxicillina/375 mg di acido clavulanico per il dosaggio di tre volte al giorno, quando somministrato come raccomandato di seguito.

Nei bambini di peso < 40 kg, altre formulazioni di amoxicillina/acido clavulanico forniscono un massimo di dose giornaliera di 1000-2800 mg di amoxicillina/143-400 mg di acido clavulanico, quando somministrate come di seguito raccomandato. Se si considera necessario aumentare la dose giornaliera di amoxicillina, si raccomanda di identificare adeguate formulazioni di amoxicillina/acido clavulanico per evitare la somministrazione di dosi elevate non necessarie di acido clavulanico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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

Adulti e bambini di peso ≥ 40 kg

Dosi raccomandate:

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

Bambini di peso < 40 kg

Si raccomanda che i bambini vengano trattati con amoxicillina/acido clavulanico in forma di compresse, sospensione o bustine pediatriche.

Dosi raccomandate:

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

In considerazione del fatto che le compresse non possono essere divise, i bambini di peso inferiore a 25 kg non devono essere trattati con MISKA 875 mg + 125 mg compresse rivestite con film.

La tabella sotto riportata mostra la dose singola (mg/kg peso corporeo) in forma di compressa da 875 mg/125 mg somministrata a bambini di peso compreso tra 25 kg e 40 kg.

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

I bambini di peso inferiore a 25 kg dovrebbero preferibilmente essere trattati con amoxicillina/acido clavulanico sospensione o bustine pediatriche.

Non sono disponibili dati clinici per le formulazioni 7:1 di amoxicillina/acido clavulanico relativi a dosi maggiori di 45 mg/6,4 mg per kg al giorno nei bambini con meno di 2 anni.

Non sono disponibili dati clinici per le formulazioni 7:1 di amoxicillina/acido clavulanico nei bambini di età inferiore ai 2 mesi. Non è possibile pertanto fornire raccomandazioni posologiche in questa popolazione.

Anziani

Non si ritiene necessaria alcuna modifica della dose.

Danno renale

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

Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, si sconsiglia l'uso di formulazioni di amoxicillina/acido clavulanico con un rapporto amoxicillina – acido clavulanico di 7:1, in quanto non sono disponibili raccomandazioni circa aggiustamenti del dosaggio.

Danno epatico

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

Modo di somministrazione

MISKA è un medicinale per uso orale.

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

La terapia può iniziare per via parenterale in accordo con le istruzioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo alla formulazione e.v. ed essere continuata con una preparazione orale.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, a qualsiasi penicillina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima di iniziare la terapia con amoxicillina/acido clavulanico deve essere condotta un'indagine accurata riguardante precedenti reazioni di ipersensibilità alle penicilline, alle cefalosporine o ad 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). 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.

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

Questa formulazione di amoxicillina/acido clavulanico non è adatta per l'uso nel caso vi sia un rischio elevato che i presunti patogeni mostrino una resistenza agli agenti beta-lattamici, non mediata da beta-lattamasi suscettibile all'inibizione da parte dell'acido clavulanico. Questa formulazione non deve essere usata per trattare *S. pneumonia* penicillino-resistente.

Si possono presentare convulsioni in pazienti con ridotta 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 la sospensione di amoxicillina/acido clavulanico ed è controindicata qualsiasi successiva somministrazione di amoxicillina.

Amoxicillina/acido clavulanico deve essere usato con cautela in pazienti con evidente danno epatico (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, inclusa l'amoxicillina, 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, il trattamento con amoxicillina/acido clavulanico 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 danno renale, il dosaggio deve essere aggiustato in base al grado di danno (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con ridotta emissione di urina, è stata osservata molto raramente cristalluria, soprattutto con la terapia parenterale. Durante la somministrazione di amoxicillina a dosi elevate, si consiglia di mantenere una assunzione di liquidi ed una emissione di urina adeguate, al fine di ridurre la possibilità di cristalluria da amoxicillina. Nei pazienti con cateteri vescicali, deve essere mantenuto un controllo regolare della pervietà (vedere paragrafo 4.9).

Durante il trattamento con amoxicillina, si devono utilizzare i metodi enzimatici con glucosio ossidasi ogni volta che si effettuano test per la presenza di glucosio nelle urine in quanto possono presentarsi risultati falsi positivi con i metodi non enzimatici.

La presenza di acido clavulanico in amoxicillina/acido clavulanico 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.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Anticoagulanti orali

Gli anticoagulanti orali e le penicilline sono stati ampiamente usati nella pratica clinica senza segnalazioni di

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

Metotressato

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

Probenecid

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

Micofenolato mofetile

Nei pazienti trattati con micofenolato mofetile è stata riportata una riduzione della concentrazione pre-dose del metabolita attivo micofenolico (MPA) di circa il 50% in seguito all'inizio della somministrazione orale di amoxicillina più acido clavulanico. La variazione del livello pre-dose può non rappresentare accuratamente le modifiche dell'esposizione complessiva 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, uno stretto monitoraggio clinico deve essere eseguito durante la combinazione e subito dopo il trattamento antibiotico.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi condotti sugli 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. Se ne sconsiglia l'impiego durante la gravidanza, a meno che il medico non lo consideri essenziale.

Allattamento al seno

Entrambe le sostanze sono escrete nel latte materno (non sono noti gli effetti dell'acido clavulanico sul bambino che viene allattato). È pertanto possibile l'insorgenza di diarrea e infezioni micotiche delle mucose nel bambino allattato al seno, che potrebbe rendere necessaria la sospensione dell'allattamento.

Amoxicillina/acido clavulanico deve essere somministrato durante il periodo dell'allattamento solo dopo che il rapporto 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 condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo 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 reazioni avverse segnalate nell'ambito di studi clinici e di indagini post-marketing con amoxicillina/acido clavulanico sono di seguito riportate secondo la classificazione MedDRA per Sistemi ed Organi.

Sono state usate le seguenti terminologie per classificare l'insorgenza degli effetti indesiderati.

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100 - < 1/10$

Non comune:	≥ 1/1.000 - < 1/100
Raro:	≥ 1/10.000 - < 1/1.000
Molto raro:	< 1/10.000
Non nota:	Non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Infezioni ed infestazioni	
Candidosi mucocutanea	Comune
Sviluppo di organismi non-suscettibili	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Leucopenia reversibile (compresa 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
Disturbi del sistema immunitario ¹⁰	
Edema angioneurotico	Non nota
Anafilassi	Non nota
Sindrome tipo malattia da siero	Non nota
Vasculite da ipersensibilità	Non nota
Patologie del sistema nervoso	
Capogiri	Non comune
Mal di testa	Non comune
Iperattività reversibile	Non nota
Convulsioni ²	Non nota
Meningite asettica	Non nota
Patologie gastrointestinali	
Diarrea	Molto comune
Nausea ³	Comune
Vomito	Comune
Cattiva digestione	Non comune
Colite associata ad antibiotici ⁴	Non nota
Lingua nera villosa	Non nota
Patologie epatobiliari	
Aumento delle AST e/o ALT ⁵	Non comune
Epatite ⁶	Non nota
Icttero colestatico ⁶	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo ⁷	
Eruzione cutanea	Non comune
Prurito	Non comune
Orticaria	Non comune
Eritema multiforme	Raro
Sindrome di Stevens-Johnson	Non nota
Necrolisi epidermica tossica	Non nota
Dermatite esfoliativa bollosa	Non nota
Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) ⁹	Non nota

Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Non nota
Patologie renali e urinarie	
Nefrite interstiziale	Non nota
Cristalluria ⁸	Non nota
¹ Vedere paragrafo 4.4. ² Vedere paragrafo 4.4. ³ La nausea è per lo più associata ai dosaggi orali più elevati. Se le reazioni gastrointestinali sono evidenti, queste possono essere ridotte assumendo amoxicillina/acido clavulanico all'inizio di un pasto. ⁴ Includere la colite pseudomembranosa e la colite emorragica (vedere paragrafo 4.4). ⁵ Un aumento moderato della AST e/o della ALT è stato osservato nei pazienti trattati con antibiotici della classe dei beta-lattamici, ma il significato di queste osservazioni non è noto. ⁶ Questi effetti sono stati riportati con altre penicilline e cefalosporine (vedere paragrafo 4.4). ⁷ Se compare qualsiasi reazione cutanea di ipersensibilità, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4). ⁸ Vedere paragrafo 4.9. ⁹ Vedere paragrafo 4.4. ¹⁰ Vedere paragrafi 4.3 e 4.4.	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.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 porta ad insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

Si possono presentare convulsioni in pazienti con compromissione della funzionalità renale o in quelli che ricevono alte dosi.

È stata segnalata la precipitazione dell'amoxicillina nei cateteri vescicali, prevalentemente dopo somministrazione per via endovenosa di ampie dosi. Verificare con regolarità il mantenimento della pervietà (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento dell'intossicazione

I sintomi gastrointestinali possono essere trattati in modo sintomatico, con attenzione all'equilibrio idro-elettrolitico.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori della 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, PBP) della via biosintetica del peptidoglicano batterico, un componente strutturale integrale della parete cellulare batterica. L'inibizione della sintesi del peptidoglicano porta all'indebolimento della parete cellulare, a cui fa seguito in genere la lisi e la morte cellulare.

L'amoxicillina è suscettibile alla degradazione da parte delle beta-lattamasi prodotte dai batteri resistenti 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.

Rapporto PK/PD

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

Meccanismo 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> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2
Stafilococchi coagulasi-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
Breakpoint non correlati alla specie ¹	≤ 2	4-8	> 8

¹ 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.
² I valori riportati si riferiscono alle concentrazioni di oxacillina.
³ I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoints per l'ampicillina.
⁴ Il breakpoint di resistenza di R>8 mg/l assicura che tutti i ceppi isolati con meccanismi di resistenza siano riportati come resistenti.
⁵ I valori di breakpoint nella tabella sono basati sui breakpoint 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. Quando necessario, si deve richiedere il parere di un esperto, nei casi in cui la prevalenza locale di resistenza sia tale da rendere dubbia l'utilità della sostanza attiva in almeno alcuni tipi di infezione.

<u>Specie comunemente sensibili</u>
<u>Microrganismi aerobici Gram-positivi</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibile alla meticillina) [£]
Stafilococchi coagulasi-negativi (sensibili alla meticillina)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> e altri streptococchi beta-emolitici
Streptococchi del gruppo viridans
<u>Microrganismi aerobici Gram-negativi</u>
<i>Capnocytophaga spp.</i>
<i>Eikenella corrodens</i>

<p><i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><u>Microrganismi anaerobici</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella spp.</i></p>
<u>Specie per cui la resistenza acquisita può costituire un problema</u>
<p><u>Microrganismi aerobici Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecium</i>[§]</p> <p><u>Microrganismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<u>Organismi intrinsecamente resistenti</u>
<p><u>Microrganismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter sp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psittaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>
<p>[§] Suscettibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza. [£] Tutti gli stafilococchi meticillino-resistenti sono resistenti a amoxicillina/acido clavulanico ¹ <i>Streptococcus pneumoniae</i> che è un microorganismo resistente alla penicillina non dovrebbe essere trattato con questa formulazione di amoxicillina/acido clavulanico (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%.</p>

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'amoxicillina e l'acido clavulanico si dissociano completamente in soluzione acquosa a pH fisiologico. Entrambi i componenti sono assorbiti rapidamente e bene con la via di somministrazione orale. L'assorbimento di amoxicillina/acido clavulanico è ottimizzato quando il prodotto viene assunto all'inizio di un pasto. A seguito di somministrazione orale, amoxicillina e acido clavulanico sono biodisponibili per il 70% circa. I profili plasmatici di entrambi i componenti sono simili e il tempo per raggiungere le concentrazioni plasmatiche al picco (T_{max}) in ciascun caso è di circa un'ora.

Di seguito sono presentati i risultati di farmacocinetica di uno studio, nel quale amoxicillina/acido clavulanico (875/125 mg compresse somministrati due volte al giorno) è stato somministrato a digiuno a gruppi di volontari sani.

Media (\pm DS) dei parametri farmacocinetici					
Principio(i) attivo (i) somministrato/i	Dose	C_{max}	T_{max}^*	AUC _(0-24h)	T _{1/2}
	(mg)	(μ g/ml)	(h)	(μ g.h/ml)	(h)
Amoxicillina					
AMX/AC	875	11,64	1,50	53,52	1,19

875 mg/125 mg		± 2.78	(1.0-2.5)	± 12.31	± 0.21
Acido clavulanico					
AMX/AC 875 mg/125 mg	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12
AMX – amoxicillina, AC – acido clavulanico * Mediana (intervallo)					

Le concentrazioni sieriche di amoxicillina e acido clavulanico raggiunte con amoxicillina/acido clavulanico sono simili a quelle prodotte con la somministrazione orale di dosi equivalenti di amoxicillina e acido clavulanico da soli.

Distribuzione

Circa il 25% dell'acido clavulanico plasmatico totale e il 18% dell'amoxicillina plasmatica totale sono legati 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 stati ritrovati nella colecisti, nel tessuto addominale, nella pelle, nel grasso, nei tessuti muscolari, nel liquido sinoviale e peritoneale, nella bile e nel 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. Amoxicillina, come gran parte delle penicilline, può essere rilevata nel latte materno. Nel latte materno possono essere rilevate anche quantità residue di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.6).

È stato dimostrato che sia amoxicillina che acido clavulanico attraversano la barriera placentare (vedere paragrafo 4.6).

Biotrasformazione

Amoxicillina viene in parte escreta nelle urine come acido penicilloico inattivo in quantità equivalenti ad oltre il 10-25% della dose iniziale. Acido clavulanico viene ampiamente metabolizzato nell'uomo e viene eliminato nelle urine e nelle feci e come biossido di carbonio nell'aria espirata.

Eliminazione

La principale via di eliminazione dell'amoxicillina è attraverso i reni, mentre per l'acido clavulanico è attraverso meccanismi renali e non-renali.

Amoxicillina/acido clavulanico ha un'emivita media di eliminazione di circa un'ora e una clearance totale media di circa 25 l/h in soggetti sani. Circa il 60-70% dell'amoxicillina e circa 40-65% dell'acido clavulanico vengono escreti immutati nelle urine durante le prime 6 ore dopo la somministrazione di singole compresse di amoxicillina/acido clavulanico 250 mg/125 mg o 500 mg/125 mg. Diversi studi hanno registrato un'escrezione urinaria del 50-85% per amoxicillina e 27-60% per l'acido clavulanico nell'arco di 24 ore. Nel caso dell'acido clavulanico, la maggiore quantità di farmaco viene escreta durante le prime 2 ore dopo la somministrazione.

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

Età

L'emivita di eliminazione dell'amoxicillina è simile per i bambini di età intorno ai 3 mesi fino ai 2 anni e per bambini più grandi e per gli adulti. Per i bambini molto piccoli (inclusi i neonati pretermine) nella prima settimana di vita l'intervallo di somministrazione non deve essere superiore a due somministrazioni al giorno, a causa dell'immaturo sviluppo della via di eliminazione renale. Poiché i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una diminuita funzionalità renale, si deve prestare attenzione nella scelta della dose e può essere utile monitorare la funzionalità renale.

Sesso

In seguito a somministrazione orale di amoxicillina/acido clavulanico a soggetti sani di entrambi i sessi, il sesso di appartenenza non ha avuto un impatto significativo sulla farmacocinetica sia di amoxicillina che dell'acido clavulanico.

Danno renale

La clearance sierica totale di amoxicillina/acido clavulanico diminuisce in modo proporzionale alla diminuzione della funzionalità renale. La riduzione della clearance del farmaco è più pronunciata per amoxicillina che per l'acido clavulanico, poiché maggiori quantità di amoxicillina vengono escrete per via renale. Pertanto le dosi in caso di danno renale devono evitare eccessivo accumulo di amoxicillina mantenendo allo stesso tempo adeguati livelli di acido clavulanico (vedere paragrafo 4.2).

Danno epatico

Il dosaggio in pazienti con ridotta funzionalità epatica deve essere scelto con cautela e la funzionalità epatica deve essere monitorata a intervalli regolari.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

Gli studi di tossicità a dosi ripetute eseguiti sui cani con amoxicillina/acido clavulanico dimostrano irritazione gastrica, vomito e alterazione del colore della lingua.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con amoxicillina/acido clavulanico o suoi componenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Talco
Povidone K25
Cellulosa microcristallina
Crospovidone

Rivestimento della compressa

Trietil citrato
Ipromellosa
Talco
Titanio diossido
Etilcellulosa
Alcool cetilico
Sodio laurilsolfato

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio (Blister alluminio/alluminio) costituiti da un foglio di alluminio con rivestimento in PVC sul lato interno e di un foglio di copertura in alluminio, anche stampati (alluminio 25 µm, lamina dura con una lacca termoplastica a base di PVC sul lato interno) o strip in alluminio costituite da un foglio di alluminio, 30 µm, lamina morbida, rivestito all'interno con uno strato di polietilene, per chiudere la confezione.

Confezioni da 12 compresse rivestite con film.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CRINOS S.p.A., Via Pavia 6, 20136 Milano

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

042174045 - "875 mg + 125 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister Al/Al
042174110 - "875 mg + 125 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in strip PE/Al/PE/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 5 Giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco