

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STEMOX 400 mg + 57 mg/5 ml bambini polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Quando ricostituita, ogni ml di sospensione contiene amoxicillina triidrato corrispondente ad amoxicillina 80 mg e potassio clavulanato corrispondente a 11,4 mg di acido clavulanico.

Eccipiente con effetti noti: aspartame

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale

400 mg + 57 mg/5 ml polvere per sospensione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

STEMOX è indicato nel trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1):

- Sinusite batterica acuta (diagnosticata in modo adeguato)
- Otite media acuta
- 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 grave con cellulite diffusa
- Infezioni ossee ed articolari, in particolare osteomielite.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

La dose di STEMOX 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 (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 STEMOX 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. Per i bambini di peso < 40 kg, questa formulazione di STEMOX fornisce un massimo di dose giornaliera di 1000-2800 mg di amoxicillina/143-400 mg di acido clavulanico, quando somministrata alla dose raccomandata. Se si considera necessario aumentare la dose giornaliera di amoxicillina, si raccomanda di identificare un'altra formulazione 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

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).

Non sono disponibili dati clinici per le formulazioni 7:1 di STEMOX relative a dosi maggiori di 45 mg/6,4 mg per kg al giorno nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

Non sono disponibili dati clinici per le formulazioni 7:1 di STEMOX nei bambini di età inferiore ai 2 mesi.

Non è possibile pertanto fornire raccomandazioni posologiche in questa popolazione.

Anziani

Non si considera necessario un aggiustamento del dosaggio.

Insufficienza renale

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

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

Insufficienza epatica

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

Modo di somministrazione

STEMOX è 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 con una formulazione di amoxicillina e acido clavulanico per via parenterale e continuare con una preparazione orale.

400 mg + 57 mg/5 ml polvere per sospensione orale.

Agitare la polvere, aggiungere acqua come indicato, capovolgere e agitare.

Agitare il flacone prima di assumere ciascuna dose (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi penicillina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

In pazienti in terapia con penicillina sono state segnalate reazioni di ipersensibilità grave e occasionalmente fatale (incluse reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee severe). 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 una appropriata terapia alternativa. 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 STEMOX non è adatta per l'uso nel caso vi sia un rischio elevato che i presunti patogeni abbiano una ridotta suscettibilità o resistenza agli agenti beta-lattamici, non mediata da beta-lattamasi suscettibili 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 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 STEMOX, 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/acido clavulanico deve essere immediatamente sospesa, deve essere consultato un medico e iniziata una appropriata terapia. In questa situazione i farmaci 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, 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 STEMOX 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.

STEMOX 400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale contiene 3,4 mg di aspartame per ml, che è una fonte di fenilalanina. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con fenilchetonuria.

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 del 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 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

Entrambe le sostanze sono escrete nel latte materno (non sono noti gli effetti dell'acido clavulanico sul bambino che viene allattato). Di conseguenza, nel bambino che viene allattato sono possibili diarrea e infezioni micotiche delle mucose, 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 ADR provenienti da studi clinici e da indagini post-marketing con amoxicillina/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 ed organi	Frequenza
<u>Infezioni e infestazioni</u>	
Candidosi mucocutanea	Comune
Sviluppo di organismi non-suscettibili	Non nota
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	
Leucopenia reversibile (compresa neutropenia)	Rara
Trombocitopenia	Rara
Agranulocitosi reversibile	Non nota
Anemia emolitica	Non nota
Prolungamento del tempo di sanguinamento e di protrombina ¹	Non nota
<u>Disturbi del sistema immunitario¹⁰</u>	
Edema angioneurotico	Non nota
Anafilassi	Non nota
Sindrome tipo da malattia da siero	Non nota
Vasculite da ipersensibilità	Non nota
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	
Vertigini	Non comune
Cefalea	Non comune
Iperattività reversibile	Non nota
Convulsioni ²	Non nota
Meningite asettica	Non nota
<u>Patologie gastrointestinali</u>	
Diarrea	Comune
Nausea ³	Comune
Vomito	Comune
Cattiva digestione	Non comune
Colite associata ad antibiotici ⁴	Non nota
Lingua nera villosa	Non nota
Variazione del colore dei denti ¹¹	Non nota
<u>Patologie epatobiliari</u>	
Aumento delle AST e/o ALT5	Non comune
Epatite ⁶	Non nota
Ittero colestatico ⁶	Non nota
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo ⁷</u>	
Rash cutaneo	Non comune
Prurito	Non comune
Orticaria	Non comune
Eritema multiforme	Rara

Sindrome di Stevens-Johnson	Non nota
Necrolisi epidermica tossica	Non nota
Dermatite esfoliativa bollosa	Non nota
Pustolosi 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 più spesso associata ai dosaggi orali più elevati. Se le reazioni gastrointestinali sono evidenti, queste possono essere ridotte assumendo STEMOX 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 eventi sono stati osservati 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 4.3 ¹⁰ Vedere paragrafo 4.4 ¹¹ Variazione del colore della superficie dei denti è stata segnalata molto raramente nei bambini. Una buona igiene orale può aiutare nel prevenire la variazione del colore dei denti, in quanto di solito può essere eliminata con lo spazzolamento.	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni di sovradosaggio

Possono essere evidenti sintomi gastrointestinali e alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico. E' 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. E' 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, PBP) della via biosintetica del peptidoglicano batterico, un componente strutturale integrale della parete cellulare batterica. L'inibizione della sintesi del peptidoglicano porta all'indebolimento della struttura, a cui fa seguito in genere la lisi cellulare e la morte batterica. L'amoxicillina è suscettibile alla degradazione da parte delle beta-lattamasi e pertanto lo spettro di attività 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> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 1	-	> 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤ 2	-	> 2

Stafilococchi coagulase negativi ²	≤ 0,25		> 0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤ 4	8	>8
<i>Streptococcus A, B, C, G5</i>	≤ 0,25	-	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤ 0,5	1- 2	> 2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	> 8
Anaerobi Gram-negativi ¹	≤ 4	8	> 8
Anaerobi Gram-positivi ¹	≤ 4	8	>8
Breakpoints non correlati alle 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 sono per 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 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.

<u>Specie comunemente suscettibili</u>
Micro-organismi aerobici Gram-positivi <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillino-sensibili) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> e altri streptococchi beta-emolitici <i>Streptococcus viridans</i> gruppo
Micro-organismi aerobici Gram-negativi <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> ² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Micro-organismi anaerobici <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella</i> spp.
<u>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</u>
Micro-organismi aerobici Gram-positivi <i>Enterococcus faecium</i> §
<u>Micro-organismi aerobici Gram-negativi</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i>
<u>Organismi intrinsecamente resistenti</u>
Micro-organismi aerobici Gram-negativi <i>Acinetobacter</i> sp.

<i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> sp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Altri micro-organismi <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydophila psitaci</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
§ 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 presentazione 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%

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 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 (Tmax) in ciascun caso è di circa un'ora.

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

Media (±DS) dei parametri farmacocinetici					
Principio attivo somministrato	Dose	Cmax	Tmax*	AUC (0-24h)	T 1/2
	(mg)	(µg/ml)	(ore)	(µg.h/ml)	(ore)
Amoxicillina					
AMX/CA 875 mg/125 mg	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
Acido clavulanico					
AMX/CA 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, CA – acido clavulanico * Media (range)					

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 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).

Sia l'amoxicillina che l'acido clavulanico hanno dimostrato di attraversare la barriera placentare (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 eliminato 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 immodificati nelle urine durante le prime 6 ore successive alla somministrazione di una singola compressa di Amoxicillina e Acido clavulanico da 250 mg/125 mg o da 500 mg/125 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.

Genere

A seguito di somministrazione orale di amoxicillina/acido clavulanico a soggetti sani, maschi e femmine, il sesso non ha un impatto significativo sulla farmacocinetica sia di amoxicillina che di acido clavulanico.

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 STEMOX o con i suoi componenti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gomma xantano, aspartame, silice colloidale anidra, acido citrico anidro, diossido di silice, ipromellosa, aroma arancia, aroma lampone, aroma golden syrup.

6.2 Incompatibilità

Non note incompatibilità.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo ricostituzione la sospensione orale deve essere conservata in frigorifero per un periodo massimo di 7

giorni; trascorso tale periodo il prodotto residuo deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

In confezionamento integro conservare a temperatura non superiore a 25°C nella confezione originale per riparare il prodotto dalla luce e dall'umidità.

Dopo ricostituzione la sospensione orale deve essere conservata in frigorifero per un periodo massimo di 7 giorni.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in vetro da 70 ml e 140 ml con tappo a vite contenuti in astuccio di cartone contenente siringa dosatrice da 10 ml.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

400 mg/57 mg/5 ml polvere per sospensione orale

Prima dell'uso, verificare che il sigillo sul tappo sia integro. Agitare il flacone per sciogliere eventuali grumi della polvere. Aggiungere acqua al contenuto del flacone appena al di sotto del livello riportato sull'etichetta, capovolgere, agitare bene e lasciare riposare qualche minuto. Quindi, poiché la preparazione della sospensione comporta una riduzione di volume, effettuare un'ulteriore aggiunta di acqua fino a raggiungere nuovamente il segno di livello.

Il volume finale della sospensione così ottenuta è pari a 70 ml o 140 ml a seconda della presentazione.

Agitare bene il flacone prima di assumere ciascuna dose.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

STEWART ITALIA S.r.l., Via Larga, 15 – 20122 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

STEMOX 400 mg + 57 mg/5 ml bambini polvere per sospensione orale - flacone 70 ml - A.I.C. 037747019

STEMOX 400 mg + 57 mg/5 ml bambini polvere per sospensione orale - flacone 140 ml – A.I.C. 037747021

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 maggio 2010

Data del rinnovo più recente: 23 giugno 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO