

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amoxicillina e acido clavulanico Bluefish 875mg/125 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUANTITATIVA E QUALITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1006.25 mg di amoxicillina triidrata, corrispondente a 875 mg di amoxicillina e potassio clavulanato corrispondente a 125 mg di acido clavulanico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse ovali rivestite con film di colore da bianco a quasi bianco con linea pretagliata su entrambi i lati. La linea pretagliata serve unicamente a facilitare l'assunzione del farmaco e non a dividerlo in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'Amoxicillina-clavulanato è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni batteriche quando si sospetta che la causa sia dovuta a ceppi produttori di β -lattamasi resistenti all'amoxicillina (vedi paragrafo 5.1).

In altre situazioni, l'amoxicillina da sola deve essere considerata per:

- Infezioni delle alte vie respiratorie (incluso ENT): tonsilliti ricorrenti, sinusiti acute, otiti medie acute;
- Infezioni delle basse vie respiratorie: gravi esacerbazioni delle bronchiti croniche, polmonite acquisita in comunità;
- Infezioni delle vie urinarie: cistiti (soprattutto se ricorrenti o complicate – escluse prostatiti), pielonefriti;
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli: celluliti, morsi di animali e gravi ascessi dentali con cellulite diffusa;
- Altre infezioni: aborto settico, sepsi puerperale, sepsi intraddominale.

E' necessario prestare attenzione alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: uso orale.

La somministrazione di amoxicillina-clavulanato è sconsigliata nei bambini sotto i 12 anni per la mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

Il dosaggio varia in base all'età, al peso ed alla funzionalità renale del paziente ed alla gravità dell'infezione. I dosaggi sono espressi in termini di contenuto di amoxicillina-clavulanato, eccetto il caso in cui le dosi sono indicate in termini di singolo componente.

Al fine di minimizzare la potenziale intolleranza gastrointestinale, somministrare all'inizio dei pasti. L'assorbimento di amoxicillina-clavulanato viene ottimizzato quando il farmaco è assunto all'inizio di un pasto.

Il trattamento non deve essere prolungato per oltre 14 giorni senza controllo medico. La terapia può essere iniziata per via parenterale e proseguita con una preparazione da somministrarsi per via orale.

I dosaggi abituali per il trattamento delle infezioni: adulti e bambini oltre i 12 anni di età

Infezioni acute	875 mg /125 mg due volte al dì
-----------------	--------------------------------

Per il trattamento dei bambini sono disponibili delle formulazioni pediatriche di amoxicillina-clavulanato.

Pazienti anziani

Non è necessario nessun adeguamento del dosaggio; prescrivere la stessa dose prevista per i pazienti adulti. Qualora vi sia prova di danni renali, modificare la dose come per i pazienti adulti con danni renali.

Uso in pazienti con danni renali

Qualora il clearance di creatinina sia >30 ml/min non è necessario alcun adeguamento del dosaggio. Nei pazienti con danni renali (clearance di creatinina <30 ml/min) e sottoposti ad emodialisi, le compresse da 875 mg / 125 mg non devono essere somministrate. L'adeguamento del dosaggio è necessario in questi pazienti e sono disponibili formulazioni più idonee.

Uso in pazienti con danni epatici

Dosaggio con cautela; monitorare la funzionalità epatica ad intervalli regolari.

Non sono disponibili dati sufficienti per definire l'adeguamento della posologia.

4.3 Controindicazioni

L'Amoxicillina-clavulanato è controindicata:

- in pazienti con una storia di ipersensibilità ai betalattamici, es. penicilline e cefalosporine e ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- in pazienti con una storia pregressa di disfunzione ittero/epatica associata all'assunzione di amoxicillina-clavulanato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Occasionalmente l'uso prolungato può produrre una crescita eccessiva degli organismi non-suscettibili.

Prima di iniziare la terapia con l'amoxicillina-clavulanato, è opportuno effettuare un'indagine attenta relativa a reazioni pregresse di ipersensibilità alle penicilline, cefalosporine, od altri allergeni.

Nei pazienti trattati con penicillina, sono state occasionalmente osservate gravi reazioni di ipersensibilità fatale (anafilattoide). Tali reazioni hanno maggiori probabilità di verificarsi in soggetti con una storia di ipersensibilità alla penicillina (vedi *Controindicazioni*).

Sono stati osservati dei cambiamenti nelle analisi di funzionalità epatica in alcuni pazienti trattati con amoxicillina-clavulanato. L'importanza clinica di tali cambiamenti è incerta, ma l'amoxicillina-clavulanato deve essere somministrata con cautela in pazienti con comprovata disfunzione epatica.

L'ittero colestatico, che può essere grave, ma è generalmente reversibile, è stato osservato raramente. I segni ed i sintomi possono non essere apparenti per diverse settimane dopo il termine del trattamento.

In pazienti con danni renali, il dosaggio deve essere adeguato in base all'entità del danno (vedi *Posologia e modo di somministrazione –Danni renali*).

L'amoxicillina-clavulanato deve essere evitata in caso di sospetta mononucleosi infettiva, poiché l'insorgenza di un rash morbiliforme è stata associata a tale condizione in seguito all'uso di amoxicillina.

La valutazione periodica delle funzionalità degli organi, inclusa la funzionalità renale, epatica ed ematopoietica è consigliabile nel corso di una terapia prolungata.

In pazienti con ridotta emissione di urina, la cristalluria è stata osservata molto raramente, principalmente in caso di terapia per via parenterale. Nel corso della somministrazione di dosi elevate di amoxicillina, si consiglia di mantenere un'adeguata assunzione di liquidi ed emissione di urine, per ridurre la possibilità di cristalluria provocata da amoxicillina (vedi *Sovradosaggio*).

Ciascuna compressa di amoxicillina e acido clavulanico Bluefish 875mg/125 mg rivestita con film contiene 25 mg (ovvero 0,64 mmol) di potassio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante del Probenecid è sconsigliato. Il Probenecid diminuisce la secrezione tubolare renale dell'amoxicillina. L'uso concomitante di amoxicillina-clavulanato può produrre un aumento ed un prolungamento nel tempo dei livelli ematici di amoxicillina, ma non dell'acido clavulanico.

Il prolungamento del tempo di sanguinamento e del tempo di prototrombina è stato osservato in alcuni pazienti trattati con amoxicillina-clavulanato. L'amoxicillina-clavulanato deve essere somministrata con cautela nei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante.

L'uso concomitante di allopurinolo nel corso del trattamento con l'amoxicillina, può aumentare le probabilità di reazioni allergiche cutanee. Non esistono dati disponibili relativi all'uso concomitante di amoxicillina-clavulanato ed allopurinolo.

Analogamente agli altri antibiotici, l'amoxicillina-clavulanato può influenzare la flora intestinale, determinando una diminuzione del riassorbimento estrogeno ed una ridotta efficacia dei contraccettivi orali.

4.6 Gravidanza e allattamento

Questo medicinale deve essere assunto in gravidanza o allattamento unicamente se considerato essenziale dal medico curante.

Gli studi sulla riproduzione condotti sugli animali (topi e ratti con dosaggi pari fino a 10 volte le dosi somministrate agli esseri umani) con somministrazione di amoxicillina-clavulanato per via orale e parenterale, non hanno evidenziato effetti teratogenici.

In uno studio singolo su donne con rottura prematura della membrana fetale (pPROM), è stato osservato che il trattamento profilattico con amoxicillina-clavulanato poteva essere associato ad un aumento del rischio di enterocolite necrotizzante nei neonati.

L'amoxicillina-clavulanato può essere somministrata durante l'allattamento. Con l'eccezione del rischio di sensibilizzazione associato all'escrezione di quantità di tracce nel latte materno, non sono noti effetti nocivi per i bambini allattati al seno.

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

L'amoxicillina-clavulanato non influenza la capacità di guidare veicoli e l'uso macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

Sono stati impiegati i dati di estese sperimentazioni cliniche, al fine di determinare la frequenza degli effetti indesiderati da molto comune a raro. Le frequenze attribuite a tutti gli altri effetti indesiderati (ovvero, che si verificano con un rapporto di $<1/10,000$) sono state principalmente determinate utilizzando dati post commercializzazione e facendo riferimento ad un indice di osservazione, piuttosto che ad una vera e propria frequenza. La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione della frequenza:

Molto comune $\geq 1/10$

Comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Non comune $\geq 1/1000$ e $< 1/100$

Raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$

Molto raro $< 1/10.000$.

Non noto (non valutabile dai dati a disposizione).

Infezioni ed infestazioni

Comune: Candidosi mucocutanea

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: Leucopenia reversibile (inclusa neutropenia) e trombocitopenia
Molto raro: agranulocitosi reversibile ed anemia emolitica. Prolungamento dei tempi di sanguinamento e di prototrombina (vedi paragrafo 4.4)

Patologie del sistema immunitario

Molto raro: edema angioneurotico, anafilassi, sindrome della malattia da siero, vascolite da ipersensibilità

Patologie del sistema nervoso

Non comune: vertigini, cefalea

Molto raro: iperattività reversibile e convulsioni. Le convulsioni possono verificarsi in pazienti con danni alla funzionalità renale o in caso di somministrazione di dosaggi elevati.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea

Comune: Nausea, vomito

Non comune: Indigestione

Molto raro: Colite associata ad antibiotico (inclusa colite pseudomembranosa e colite emorragica), lingua nera villosa.

Patologie epatobiliari

Non comune: un moderato incremento dei valori dell'AST e/o ALT e della fosfatasi alcalina è stato osservato in pazienti trattati con antibiotici della classe dei β -lattamici, ma l'importanza di tali osservazioni non è nota.

Molto raro: Epatite ed ittero colestatico. Tali eventi sono stati osservati con altre penicilline e cefalosporine.

Eventi epatici sono stati riferiti prevalentemente in pazienti maschi e più anziani e possono essere associati ad un trattamento prolungato.

I segni ed i sintomi si verificano abitualmente durante o subito dopo il trattamento, ma in alcuni casi possono non risultare apparenti fino a diverse settimane dopo il termine del trattamento stesso. Tali eventi sono generalmente reversibili. Gli eventi epatici possono essere acuti, ed in alcune circostanze particolarmente rare, sono stati riportati anche dei decessi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash cutaneo, prurito, orticaria

Raro: Eritema multiforme

Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, dermatite esfoliativa/eritema, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP).

Qualora si verifichi qualsiasi reazione di dermatite ipersensibile, è necessario interrompere il trattamento.

Patologie renali ed urinarie

Molto raro: Nefrite interstiziale, cristalluria (vedi paragrafo 4.9)

4.9 Sovradosaggio

Sintomi gastrointestinali, disturbi dei liquidi e degli equilibri elettrolitici possono risultare evidenti. I sintomi GI possono essere trattati sintomaticamente, prestando attenzione all'equilibrio acqua/elettroliti. L'amoxicillina-clavulanato può essere rimossa dal circolo attraverso l'emodialisi. E' stata osservata anche la cristalluria prodotta dall'Amoxicillina, in alcuni casi tale da provocare insufficienza renale (vedi paragrafo 4.4 *Avvertenze speciali e precauzioni di impiego*).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antibatterici β -lattamici, combinazione di penicillina ed inibitori delle β -lattamasi codice ATC: J01CR02

Meccanismo di azione

L'Amoxicillina è una penicillina semisintetica che inibisce uno o più enzimi (spesso indicata come PBP, ovvero penicillina che si lega alle proteine) nel percorso biosintetico del peptidoglicano dei batteri, che rappresenta un componente strutturale integrante della parete della cellula batterica. L'inibizione della sintesi del peptidoglicano porta all'indebolimento della parete della cellula generalmente seguito dalla lisi della cellula e dalla morte batterica.

L'acido clavulanico è un agente betalattame strutturalmente collegato alle penicilline in grado di rendere inattivi alcuni (ma non tutti) enzimi betalattamici prodotti dai batteri e prevenire la degradazione enzimatica dell'amoxicillina.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

Il fattore tempo, oltre la concentrazione minima inibente ($T > MIC$), è considerato il principale fattore determinante dell'efficacia per gli agenti beta-lattamici.

Meccanismi di resistenza

Esistono due meccanismi principali di resistenza agli antibiotici β lattamici, ovvero l'alterazione del target (PBP) e l'inattivazione da parte delle β -lattamasi. Meno sovente, i meccanismi di impermeabilità o pompe di efflusso possono causare o contribuire alla resistenza batterica.

Valori soglia (Breakpoint)

I valori soglia delle MIC dell'amoxicillina-clavulanato sottoriportati sono quelli della European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ad eccezione dello Stafilococco, per il quale non sono disponibili valori soglia di MIC dell'EUCAST e, di conseguenza, vengono forniti i dati del Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI 2008).

Organismo	Valori soglia di sensibilità ($\mu\text{g/ml}$)		
	Sensibile	Intermedio	Resistente
Streptococcus pneumoniae ¹	≤ 0.5	1-2	> 2
Haemophilus influenzae ²	≤ 1	-	> 1
Staphylococcus spp. ³	≤ 4	-	≥ 8
Enterobacteriaceae ⁴	-	-	> 8

¹ I valori soglia riportati in tabella si basano sui valori soglia dell'ampicillina.

² I valori riportati si riferiscono a concentrazioni di Amoxicillina. La concentrazione di acido clavulanico è fissata a 2 mg/l per l'influenzabilità delle analisi.

³ I valori soglia CLSI (non è specificato alcun valore intermedio). Gli stafilococchi sensibili all'amoxicillina/acido clavulanico, ma resistenti alla meticillina/oxacillina devono essere considerati come resistenti.

⁴ Il valore soglia resistente di $R > 8$ mg/L assicura che tutti i batteri isolati con meccanismi di resistenza vengano classificati come resistenti.

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e nel tempo per le specie selezionate ed l'informazione locale sulla resistenza è auspicabile, in modo particolare, nel trattamento delle infezioni acute. All'occorrenza, deve essere richiesto il parere esperto laddove la prevalenza di resistenza locale sia tale da mettere in dubbio l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezione.

L'amoxicillina-clavulanato esercita un'azione battericida su una vasta gamma di organismi inclusi:

Aerobi Gram-positivi:

Bacillus anthracis[#]

Corynebacterium species

Enterococcus faecalis[#]

Enterococcus faecium[#]

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

Staphylococcus aureus[#]

Staphylococci[#] coagulasi-negativo (incluso *Staphylococcus epidermidis*[#])

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus species

Streptococcus viridans

Aerobi Gram-negativi:

Bordetella pertussis

Brucella species

Escherichia coli[#]

Gardnerella vaginalis

Haemophilus influenzae[#]*Helicobacter pylori*

Klebsiella species[#]

Legionella species

Moraxella catarrhalis[#] (*Branhamella catarrhalis*)

Neisseria gonorrhoeae[#]

Neisseria meningitidis[#]

Pasteurella multocida

Proteus mirabilis[#]

Proteus vulgaris[#]

Salmonella species[#]

Shigella species[#]
Vibrio cholerae
Yersinia enterocolitica[#]

Anaerobi Gram-positivi:

Clostridium species
Peptococcus species
Peptostreptococcus species

Anaerobi Gram-negativi:

Bacteroides species[#] (incluso *Bacteroides fragilis*)
Fusobacterium species[#]

Altri:

Borrelia burgdorferi
Chlamydiae
Leptospira icterohaemorrhagiae
Treponema pallidum

<u>Specie per le quali la resistenza acquisita può rappresentare un problema:</u>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Enterococcus faecium</i> [#]
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Escherichia coli</i> [#] <i>Klebsiella</i> sp. [#] <i>Shigella</i> sp. [#] <i>Salmonella</i> sp. [#] <i>Yersinia enterocolitica</i> [#]
<u>Organismi resistenti:</u>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> Stafilococchi meticillino resistenti (MRSA/MRSE)
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Stenotrophomonas multophilia</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Serratia</i> spp.

[#] Alcuni batteri di tali specie producono betalattamasi e sono, quindi, insensibili alla sola amoxicillina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

I due componenti, dell'amoxicillina-clavulanato, amoxicillina ed acido clavulanico sono interamente dissociati in soluzione acquosa a pH fisiologico. Entrambi i componenti vengono rapidamente ben assorbiti mediante somministrazione orale. L'assorbimento dell'amoxicillina-clavulanato viene ottimizzato quando l'assunzione ha luogo all'inizio di un pasto.

Distribuzione

A seguito di somministrazione per via endovenosa, le concentrazioni terapeutiche di entrambi, l'amoxicillina e l'acido clavulanico, possono essere individuate nei tessuti e nei liquidi interstiziali. Concentrazioni terapeutiche di entrambi i farmaci sono state osservate nella cistifellea, nel tessuto addominale, epidermide, grasso e tessuti muscolari; i liquidi nei quali sono stati riscontrati livelli terapeutici, includono i liquidi sinoviali e peritoneali, bile e pus.

Né l'amoxicillina né l'acido clavulanico sono altamente legati alle proteine, gli studi mostrano che circa il 25%, per quanto riguarda l'acido clavulanico, ed il 18%, per l'amoxicillina, del contenuto totale del farmaco nel plasma è legato alle proteine.

Dagli studi condotti sugli animali non risulta prova che indichi l'accumulo di uno dei due componenti in qualunque organo.

L'amoxicillina-clavulanato, come la maggior parte delle penicilline, può essere rintracciata nel latte materno. Nel latte materno si possono anche riscontrare tracce di clavulanato. Con l'eccezione del rischio di sensibilizzazione associata con tale escrezione, non sono noti effetti dannosi per i bambini allattati al seno.

Studi di riproduzione negli animali hanno mostrato come entrambi, l'amoxicillina e l'acido clavulanico, oltrepassino la barriera placentare. Tuttavia, non è stata individuata alcuna prova di danni a carico della fertilità o al feto.

Metabolismo

L'Amoxicillina è parzialmente escreta attraverso l'urina come acido penicilloico inattivo, in quantità equivalenti dal 10 al 25% della dose iniziale. L'acido clavulanico è ampiamente metabolizzato nell'uomo in 2,5-diidro-4-(2-idrossietil)-5-oxo-1H-pirrolo-3- acido carbossilico e 1-amino-4-idrossibutan-2-one ed eliminato attraverso le urine e le feci e come biossido di carbonio nell'aria espirata.

Eliminazione

Come con le altre penicilline, la via principale di eliminazione per l'amoxicillina sono i reni, mentre per il clavulanato l'eliminazione avviene attraverso entrambi i meccanismi, renale e non-renale. Approssimativamente dal 60 al 70% di amoxicillina e dal 40 al 65% di acido clavulanico viene escreto immutato nelle urine durante le prime 6 ore dopo la somministrazione di una dose singola da 250/125 mg o una compressa singola da 500/125 mg.

L'uso concomitante di Probenecid ritarda l'escrezione di amoxicillina, ma non ritarda l'escrezione renale di acido clavulanico (vedi *Interazioni*).

5.3 Dati pre-clinici di sicurezza

I dati non clinici non mostrano alcun rischio particolare per gli esseri umani sulla base degli studi sulla sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta e tossicità per la riproduzione. Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità con l'Augmentin o suoi componenti. Tuttavia, il clavulanato di potassio da solo o combinato con l'amoxicillina nel rapporto di 1:2 o 1:4, è stato sperimentato attraverso un'ampia batteria di test sulla genotossicità *in vitro* ed *in vivo* i quali non hanno evidenziato alcun rischio genotossico significativo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina (AVICEL Ph 102)

Croscamellosa sodica

Talco purificato

Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E-15)

Etilcellulosa

Glicole propilenico Idrossipropilcellulosa

Biossido di titanio

6.2 Incompatibilità

Non pertinenti

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al di sotto di 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono disponibili in blister e sono sigillate in pouches di alluminio.

7, 10, 12, 14, 20, 21 & 24 compresse rivestite con film, in confezioni di blister PVC/Al.

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna condizione speciale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bluefish Pharmaceuticals AB

Torsgatan 11, 111 23 Stoccolma

Svezia

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

039779083/M - "875 Mg + 125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7
Compresse

039779095/M - "875 Mg + 125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10
Compresse

039779107/M - "875 Mg + 125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 12
Compresse

039779119/M - "875 Mg + 125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14
Compresse

39779121/M - "875 Mg + 125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20
Compresse

039779133/M - "875 Mg + 125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21
Compresse

039779145/M - "875 Mg + 125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 24
Compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30/06/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2010

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amoxicillina e acido clavulanico Bluefish 500 mg/125 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUANTITATIVA E QUALITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 575.0 mg di amoxicillina triidrata, corrispondete a 500 mg di amoxicillina e potassio clavulanato corrispondete a 125 mg di acido clavulanico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse ovali rivestite con film di colore da bianco a quasi bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'Amoxicillina-clavulanato è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni batteriche quando si sospetta che la causa sia dovuta a ceppi produttori di β -lattamasi resistenti all'amoxicillina (vedi paragrafo 5.1).

In altre situazioni, l'amoxicillina da sola deve essere considerata per:

- Infezioni delle alte vie respiratorie (incluso ENT): tonsilliti ricorrenti, sinusiti acute, otiti medie acute;
- Infezioni delle basse vie respiratorie: gravi esacerbazioni delle bronchiti croniche, polmonite acquisita in comunità;
- Infezioni delle vie urinarie: cistiti (soprattutto se ricorrenti o complicate – escluse prostatiti), pielonefriti;
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli: celluliti, morsi di animali e gravi ascessi dentali con cellulite diffusa;
- Altre infezioni: aborto settico, sepsi puerperale, sepsi intraddominale.

E' necessario prestare attenzione alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.8 Posologia e modi di somministrazione

Via di somministrazione: uso orale.

La somministrazione di amoxicillina-clavulanato è sconsigliata nei bambini sotto i 12 anni per la mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

Il dosaggio varia in base all'età, al peso ed alla funzionalità renale del paziente ed alla gravità dell'infezione. I dosaggi sono espressi in termini di contenuto di amoxicillina-clavulanato, eccetto il caso in cui le dosi sono indicate in termini di singolo componente.

Al fine di minimizzare la potenziale intolleranza gastrointestinale, somministrare all'inizio dei pasti. L'assorbimento di amoxicillina-clavulanato viene ottimizzato quando il farmaco è assunto all'inizio di un pasto.

Il trattamento non deve essere prolungato per oltre 14 giorni senza controllo medico. La terapia può essere iniziata per via parenterale e proseguita con una preparazione da somministrarsi per via orale.

Il dosaggio abituale di amoxicillina-clavulanato negli adulti e negli adolescenti \geq 40 kg è pari ad una compressa da 500 mg/125 mg due volte al dì.

I dosaggi abituali per il trattamento delle infezioni acute è pari ad una compressa da 500/125 mg tre volte al dì.

Per il trattamento dei bambini sono disponibili delle formulazioni pediatriche di amoxicillina-clavulanato.

Pazienti anziani

Non è necessario nessun adeguamento del dosaggio; prescrivere la stessa dose prevista per i pazienti adulti. Qualora vi sia prova di danni renali, modificare la dose come per i pazienti adulti con danni renali.

Uso in pazienti con danni renali

Nei pazienti con danni renali moderati o acuti, il dosaggio deve essere modificato in base all'entità del danno.

L'adeguamento del dosaggio si basa sul livello massimo consigliato di amoxicillina.

Clearance di creatinina maggiore di 30 ml/min	Nessun adeguamento necessario
Clearance di creatinina da 10 a 30 ml/min	Una compressa da 500/125 mg due volte al dì
Clearance di creatinina minore di 10 ml /min	Non consigliato

Emodialisi

Una compressa da 500/125 mg ogni 24 ore, **OLTRE** una compressa da 500/125 mg durante la dialisi, da ripetersi al termine della dialisi (poiché le concentrazioni seriche, sia dell'amoxicillina che dell'acido clavulanico, diminuiscono).

Uso in pazienti con danni epatici

Dosaggio con cautela; monitorare la funzionalità epatica ad intervalli regolari.

Non sono disponibili dati sufficienti per definire l'adeguamento della posologia.

4.9 Controindicazioni

L'Amoxicillina-clavulanato è controindicata:

- in pazienti con una storia di ipersensibilità ai betalattamici, es. penicilline e cefalosporine e ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- in pazienti con una storia pregressa di disfunzione ittero/epatica associata all'assunzione di amoxicillina-clavulanato.

4.10 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Occasionalmente l'uso prolungato può produrre una crescita eccessiva degli organismi non-suscettibili.

Prima di iniziare la terapia con l'amoxicillina-clavulanato, è opportuno effettuare un'indagine attenta relativa a reazioni pregresse di ipersensibilità alle penicilline, cefalosporine, od altri allergeni.

Nei pazienti trattati con penicillina, sono state occasionalmente osservate gravi reazioni di ipersensibilità fatale (anafilattoide). Tali reazioni hanno maggiori probabilità di verificarsi in soggetti con una storia di ipersensibilità alla penicillina (vedi *Controindicazioni*).

Sono stati osservati dei cambiamenti nelle analisi di funzionalità epatica in alcuni pazienti trattati con il amoxicillina-clavulanato. L'importanza clinica

di tali cambiamenti è incerta, ma l'amoxicillina-clavulanato deve essere somministrata con cautela in pazienti con comprovata disfunzione epatica.

L'ittero colestatico, che può essere grave, ma è generalmente reversibile, è stato osservato raramente. I segni ed i sintomi possono non essere manifesti per diverse settimane dopo il termine del trattamento.

In pazienti con danni renali, il dosaggio deve essere adeguato in base all'entità del danno (vedi *Posologia e modo di somministrazione – Danni renali*).

L'amoxicillina-clavulanato deve essere evitata in caso di sospetta mononucleosi infettiva, poiché l'insorgenza di un rash morbiliforme è stata associata a tale condizione in seguito all'uso di amoxicillina.

La valutazione periodica delle funzionalità degli organi, inclusa la funzionalità renale, epatica ed ematopoietica è consigliabile nel corso di una terapia prolungata.

In pazienti con ridotta emissione di urina, la cristalluria è stata osservata molto raramente, principalmente in caso di terapia per via parenterale. Nel corso della somministrazione di dosi elevate di amoxicillina, si consiglia di mantenere un'adeguata assunzione di liquidi ed emissione di urine, per ridurre la possibilità di cristalluria provocata da amoxicillina (vedi *Sovradosaggio*).

Ciascuna compressa di amoxicillina e acido clavulanico Bluefish 500 mg/125 mg rivestita con film contiene 25 mg (ovvero 0,64 mmol) di potassio.

4.11 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante del Probenecid è sconsigliato. Il Probenecid diminuisce la secrezione tubolare renale dell'amoxicillina. L'uso concomitante di amoxicillina-clavulanato può produrre un aumento ed un prolungamento nel tempo dei livelli ematici di amoxicillina, ma non dell'acido clavulanico.

Il prolungamento del tempo di sanguinamento e del tempo di prototrombina è stato osservato in alcuni pazienti trattati con amoxicillina-clavulanato. L'amoxicillina-clavulanato deve essere somministrata con cautela nei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante.

L'uso concomitante di allopurinolo nel corso del trattamento con l'amoxicillina, può aumentare le probabilità di reazioni allergiche cutanee. Non esistono dati disponibili relativi all'uso concomitante di amoxicillina-clavulanato ed allopurinolo.

Analogamente agli altri antibiotici, l'amoxicillina-clavulanato può influenzare la flora intestinale, determinando una diminuzione del riassorbimento estrogeno ed una ridotta efficacia dei contraccettivi orali.

4.12 Gravidanza e allattamento

Questo medicinale deve essere assunto in gravidanza o allattamento unicamente se considerato essenziale dal medico curante.

Gli studi sulla riproduzione condotti sugli animali (topi e ratti con dosaggi pari fino a 10 volte le dosi somministrate agli esseri umani) con somministrazione di amoxicillina-clavulanato per via orale e parenterale, non hanno evidenziato effetti teratogenici.

In uno studio singolo su donne con rottura prematura della membrana fetale (pPROM), è stato osservato che il trattamento profilattico con amoxicillina-clavulanato poteva essere associato ad un aumento del rischio di enterocolite necrotizzante nei neonati.

L'amoxicillina-clavulanato può essere somministrata durante l'allattamento. Con l'eccezione del rischio di sensibilizzazione associato all'escrezione di quantità di tracce nel latte materno, non sono noti effetti nocivi per i bambini allattati al seno.

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

L'amoxicillina-clavulanato non influenza la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

4.10 Effetti indesiderati

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

Sono stati impiegati i dati di estese sperimentazioni cliniche, al fine di determinare la frequenza degli effetti indesiderati da molto comune a raro. Le frequenze attribuite a tutti gli altri effetti indesiderati (ovvero, che si verificano con un rapporto di <1/10,000) sono state principalmente determinate utilizzando dati post commercializzazione e facendo riferimento

ad un indice di osservazione, piuttosto che ad una vera e propria frequenza. La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione della frequenza:

Molto comune $\geq 1/10$

Comune $\geq 1/100$ e $< 1/10$

Non comune $\geq 1/1000$ e $< 1/100$

Raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$

Molto raro $< 1/10.000$.

Non noto (non valutabile dai dati a disposizione).

Infezioni ed infestazioni

Comune: Candidosi mucocutanea

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: Leucopenia reversibile (inclusa neutropenia) e trombocitopenia

Molto raro: agranulocitosi reversibile ed anemia emolitica. Prolungamento dei tempi di sanguinamento e di prototrombina (vedi paragrafo 4.4)

Patologie del sistema immunitario

Molto raro: edema angioneurotico, anafilassi, sindrome della malattia da siero, vascolite da ipersensibilità

Patologie del sistema nervoso

Non comune: vertigini, cefalea

Molto raro: iperattività reversibile e convulsioni. Le convulsioni possono verificarsi in pazienti con danni alla funzionalità renale o in caso di somministrazione di dosaggi elevati.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea

Comune: Nausea, vomito

Non comune: Indigestione

Molto raro: Colite associata ad antibiotico (inclusa colite pseudomembranosa e colite emorragica), lingua nera villosa.

Patologie epatobiliari

Non comune: un moderato incremento dei valori dell'AST e/o ALT e della fosfatasi alcalina è stato osservato in pazienti trattati con antibiotici della classe dei β -lattamici, ma l'importanza di tali osservazioni non è nota.

Molto raro: Epatite ed ittero colestatico. Tali eventi sono stati osservati con altre penicilline e cefalosporine.

Eventi epatici sono stati riferiti prevalentemente in pazienti maschi e più anziani e possono essere associati ad un trattamento prolungato.

I segni ed i sintomi si verificano abitualmente durante o subito dopo il trattamento, ma in alcuni casi possono non risultare apparenti fino a diverse settimane dopo il termine del trattamento stesso. Tali eventi sono generalmente reversibili. Gli eventi epatici possono essere acuti, ed in alcune circostanze particolarmente rare, sono stati riportati anche dei decessi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash cutaneo, prurito, orticaria

Raro: Eritema multiforme

Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, dermatite esfoliativa/eritema, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)

Qualora si verifichi qualsiasi reazione di dermatite ipersensibile, è necessario interrompere il trattamento.

Patologie renali ed urinarie

Molto raro: Nefrite interstiziale, cristalluria (vedi paragrafo 4.9)

4.11 Sovradosaggio

Sintomi gastrointestinali, disturbi dei liquidi e degli equilibri elettrolitici possono risultare evidenti. I sintomi GI possono essere trattati sintomaticamente, prestando attenzione all'equilibrio acqua/elettroliti. L'amoxicillina-clavulanato può essere rimossa dal circolo attraverso l'emodialisi. E' stata osservata anche la cristalluria prodotta dall'Amoxicillina, in alcuni casi tale da provocare insufficienza renale (vedi paragrafo 4.4 *Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego*).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antibatterici β -lattamici, combinazione di penicillina ed inibitori delle β -lattamasi Codice ATC: J01CR02

Meccanismo di azione

L'Amoxicillina è una penicillina semisintetica che inibisce uno o più enzimi (spesso indicata come PBP, ovvero penicillina che si lega alle proteine) nel percorso biosintetico del peptidoglicano dei batteri, che rappresenta un componente strutturale integrante della parete della cellula batterica. L'inibizione della sintesi del peptidoglicano porta all'indebolimento della parete della cellula generalmente seguito dalla lisi della cellula e dalla morte batterica.

L'acido clavulanico è un agente betalattame strutturalmente collegato alle penicilline in grado di rendere inattivi alcuni (ma non tutti) enzimi beta-lattamici prodotti dai batteri e prevenire la degradazione enzimatica dell'amoxicillina.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

Il fattore tempo, oltre la concentrazione minima inibente ($T > MIC$), è considerato il principale fattore determinante dell'efficacia per gli agenti beta-lattamici.

Meccanismi di resistenza

Esistono due meccanismi principali di resistenza agli antibiotici β -lattamici, ovvero l'alterazione del target (PBP) e l'inattivazione da parte di β -lattamasi. Meno sovente, i meccanismi di impermeabilità o pompe di efflusso possono causare o contribuire alla resistenza batterica.

Valori soglia (Breakpoint)

I valori soglia delle MIC dell'amoxicillina-clavulanato sottoriportati sono quelli della European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ad eccezione dello Stafilococco, per il quale non sono disponibili valori soglia di MIC dell'EUCAST e, di conseguenza, vengono forniti i dati del Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI 2008).

Organismo	Valori soglia di sensibilità (µg/ml)		
	Sensibile	Intermedio	Resistente
Streptococcus pneumoniae ¹	≤ 0.5	1-2	> 2
Haemophilus influenzae ²	≤ 1	-	> 1
Staphylococcus spp. ³	≤ 4	-	≥ 8
Enterobacteriaceae ⁴	-	-	> 8

¹ I valori soglia riportati in tabella si basano sui valori soglia dell'ampicillina.

² I valori riportati si riferiscono a concentrazioni di Amoxicillina. La concentrazione di acido clavulanico è fissata a 2 mg/l per l'influenzabilità delle analisi.

³ I valori soglia CLSI (non è specificato alcun valore intermedio). Gli stafilococchi sensibili all'amoxicillina/acido clavulanico, ma resistenti alla meticillina/oxacillina devono essere considerati come resistenti.

⁴ Il valore soglia resistente di R>8 mg/L assicura che tutti i batteri isolati con meccanismi di resistenza vengano classificati come resistenti.

La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e nel tempo per le specie selezionate e l'informazione locale sulla resistenza è auspicabile, in modo particolare, nel trattamento delle infezioni acute. All'occorrenza, deve essere richiesto il parere esperto laddove la prevalenza di resistenza locale sia tale da mettere in dubbio l'utilità dell'agente, almeno in alcuni tipi di infezione.

L'amoxicillina-clavulanato esercita un'azione battericida su una vasta gamma di organismi inclusi:

Aerobi Gram-positivi:

Bacillus anthracis[#]

Corynebacterium species

Enterococcus faecalis[#]

Enterococcus faecium[#]

Listeria monocytogenes

Nocardia asteroides

Staphylococcus aureus[#]

Staphylococci[#] coagulasi-negativo (incluso *Staphylococcus epidermidis*[#])

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus species
Streptococcus viridans

Aerobi Gram-negativi:

Bordetella pertussis
Brucella species
Escherichia coli[#]
Gardnerella vaginalis
Haemophilus influenzae[#]*Helicobacter pylori*
Klebsiella species[#]
Legionella species
Moraxella catarrhalis[#] (*Branhamella catarrhalis*)
Neisseria gonorrhoeae[#]
Neisseria meningitidis[#]
Pasteurella multocida
Proteus mirabilis[#]
Proteus vulgaris[#]
Salmonella species[#]
Shigella species[#]
Vibrio cholerae
Yersinia enterocolitica[#]

Anaerobi Gram-positivi:

Clostridium species
Peptococcus species
Peptostreptococcus species

Anaerobi Gram-negativi:

Bacteroides species[#] (incluso *Bacteroides fragilis*)
Fusobacterium species[#]

Altri:

Borrelia burgdorferi
Chlamydiae
Leptospira icterohaemorrhagiae
Treponema pallidum

<u>Specie per le quali la resistenza acquisita può rappresentare un problema:</u>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> <i>Enterococcus faecium</i> [#]
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Escherichia coli</i> [#] <i>Klebsiella sp.</i> [#] <i>Shigella sp.</i> [#] <i>Salmonella sp.</i> [#] <i>Yersinia enterocolitica</i> [#]
<u>Organismi resistenti:</u>
<u>Aerobi Gram-positivi:</u> Stafilococchi meticillino resistenti (MRSA/MRSE)
<u>Aerobi Gram-negativi:</u> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Stenotrophomonas multophilia</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Serratia spp.</i>

[#] Alcuni batteri di tali specie producono betalattamasi e sono, quindi, insensibili alla sola amoxicillina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

I due componenti, dell'amoxicillina-clavulanato, amoxicillina ed acido clavulanico sono interamente dissociati in soluzione acquosa a pH fisiologico. Entrambi i componenti vengono rapidamente ben assorbiti mediante somministrazione orale. L'assorbimento dell'amoxicillina-clavulanato viene ottimizzato quando l'assunzione ha luogo all'inizio di un pasto.

Distribuzione

A seguito di somministrazione per via endovenosa, le concentrazioni terapeutiche di entrambi, l'amoxicillina e l'acido clavulanico, possono essere individuate nei tessuti e nei liquidi interstiziali. Concentrazioni terapeutiche di entrambi i farmaci sono state osservate nella cistifellea, nel tessuto addominale, epidermide, grasso e tessuti muscolari; i liquidi nei quali sono stati riscontrati livelli terapeutici, includono i liquidi sinoviali e peritoneali, bile e pus.

Né l'amoxicillina né l'acido clavulanico sono altamente legati alle proteine, gli studi mostrano che circa il 25%, per quanto riguarda l'acido clavulanico, ed il 18%, per l'amoxicillina, del contenuto totale del farmaco nel plasma è legato alle proteine.

Dagli studi condotti sugli animali non risulta prova che indichi l'accumulo di uno dei due componenti in qualunque organo.

L'amoxicillina-clavulanato, come la maggior parte delle penicilline, può essere rintracciata nel latte materno. Nel latte materno si possono anche riscontrare tracce di clavulanato. Con l'eccezione del rischio di sensibilizzazione associata con tale escrezione, non sono noti effetti dannosi per i bambini allattati al seno.

Studi di riproduzione negli animali hanno mostrato come entrambi, l'amoxicillina e l'acido clavulanico, oltrepassino la barriera placentare. Tuttavia, non è stata individuata alcuna prova di danni a carico della fertilità o al feto.

Metabolismo

L'Amoxicillina è parzialmente escreta attraverso l'urina come acido penicilloico inattivo, in quantità equivalenti dal 10 al 25% della dose iniziale. L'acido clavulanico è ampiamente metabolizzato nell'uomo in 2,5-diidro-4-(2-idrossietil)-5-oxo-1H-pirrolo-3-acido carbossilico e 1-amino-4-idrossibutan-2-one ed eliminato attraverso l'urina e le feci e come biossido di carbonio nell'aria espirata.

Eliminazione

Come con le altre penicilline, la via principale di eliminazione per l'amoxicillina sono i reni, mentre per il clavulanato l'eliminazione avviene attraverso entrambi i meccanismi, renale e non-renale. Approssimativamente dal 60 al 70% di amoxicillina e dal 40 al 65% di acido clavulanico viene escreto immutato nelle urine durante le prime 6 ore dopo la somministrazione di una dose singola da 250/125 mg o una compressa singola da 500/125 mg.

L'uso concomitante di Probenecid ritarda l'escrezione di amoxicillina, ma non ritarda l'escrezione renale di acido clavulanico (vedi *Interazioni*).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non mostrano alcun rischio particolare per gli esseri umani sulla base degli studi sulla sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta e tossicità per la riproduzione. Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità con l'Augmentin o suoi componenti. Tuttavia, il clavunato di potassio da solo o combinato con l'amoxicillina nel rapporto di 1:2 o 1:4, è stato sperimentato attraverso un'ampia batteria di test sulla genotossicità *in vitro* ed *in vivo* i quali non hanno evidenziato alcun rischio genotossico significativo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina (AVICEL Ph 102)

Croscamellosa sodica

Talco purificato

Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E-15)

Etilcellulosa

Glicole propilenico

Idrossipropilcellulosa

Biossido di titanio

6.2 Incompatibilità

Non pertinenti

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al di sotto di 25°C.

6.7 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono disponibili in blisters e sono sigillate in pouches di alluminio.

7, 10, 12, 14, 20, 21 & 24 compresse rivestite con film, in confezioni di blister PVC/Al.

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

6.8 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna condizione speciale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bluefish Pharmaceuticals AB
Torsgatan 11, 111 23 Stoccolma
Svezia

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

039779018/M - "500 Mg + 125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7
Compresse

039779020/M - "500 Mg + 125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10
Compresse

039779032/M - "500 Mg + 125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 12
Compresse

039779044/M - "500 Mg + 125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14
Compresse

039779057/M - "500 Mg + 125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20
Compresse

039779069/M - "500 Mg + 125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21
Compresse

039779071/M - "500 Mg + 125 Mg Compresse Rivestite Con Film" 24
Compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30/06/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2010